



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 341**

51 Int. Cl.:
A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97911412 .1**

86 Fecha de presentación : **27.11.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **0951282**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.1999**

54 Título: **Prevención y tratamiento de trastorno del esqueleto con agonistas de la prostaglandina E2 selectivos del subtipo de receptor EP₂.**

30 Prioridad: **20.12.1996 US 33569 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Cameron, Kimberly, O'Keefe;**
Ke, Hua, Zhu;
Lefker, Bruce, Allen;
Rosati, Robert, Louis y
Thompson, David, Duane

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 303 341 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Prevenición y tratamiento de trastorno del esqueleto con agonistas de la prostaglandina E2 selectivos del subtipo de receptor EP₂.

5 **Antecedentes de la invención**

Esta invención se refiere al uso de agonistas de prostaglandina E2 selectivos del subtipo de receptor EP₂ para aumentar la masa ósea incluyendo la prevención y tratamiento de trastornos del esqueleto en mamíferos, incluyendo seres humanos.

10 La osteoporosis es un trastorno del esqueleto sistémico, caracterizado por baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un consiguiente aumento de la fragilidad ósea y propensión a fracturas. En los EE.UU., la afección afecta a más de 25 millones de personas y provoca más de 1,3 millones de fracturas cada año, incluyendo 500.000 fracturas de columna vertebral, 250.000 de cadera y 240.000 de muñeca al año. Las fracturas de cadera son las más graves, con un 5-20% de pacientes que mueren en el plazo de un año, y quedando más del 50% de los supervivientes incapacitados.

Las personas ancianas tienen un mayor riesgo de osteoporosis, y por tanto se prevé que el problema aumente significativamente con el envejecimiento de la población. Se anticipa que la incidencia de fracturas en todo el mundo aumentará tres veces en los próximos 60 años, y un estudio estima que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en 2050.

Las mujeres tienen un mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una aceleración brusca de la pérdida de masa ósea durante los cinco años siguientes a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen fumar, alcoholismo, un estilo de vida sedentario y baja ingesta de calcio.

Además de las fracturas de cadera que alcanzan aproximadamente 250.000/año en los EE.UU., aproximadamente 20-25 millones de mujeres y un número creciente de hombres tienen fracturas vertebrales detectables. La fractura de cadera está asociada con una tasa de mortalidad del 12% dentro del plazo de los dos primeros años y con una tasa del 30% de pacientes que requieren atención a domicilio tras la fractura. Aunque esto ya es significativo, se espera que las consecuencias económicas y médicas de la convalecencia debida a una consolidación lenta o imperfecta de estas fracturas de huesos aumenten, debido al envejecimiento de la población general.

Actualmente hay dos tipos principales de terapia farmacéutica para el tratamiento de osteoporosis y fracturas de esqueleto. El primero es el uso de compuestos antirresorción para inhibir la resorción del tejido óseo y por tanto prevenir la pérdida de masa ósea y reducir la incidencia de fracturas de esqueleto.

El estrógeno es un ejemplo de un agente antirresorción. Se sabe que el estrógeno previene la pérdida de masa ósea postmenopáusica y reduce las fracturas de esqueleto. Sin embargo, el estrógeno no logra restaurar el hueso al esqueleto osteoporótico establecido. Además, sin embargo, la terapia a largo plazo con estrógeno se ha visto implicada en una variedad de trastornos, incluyendo un aumento del riesgo de cáncer uterino, cáncer de endometrio y posiblemente cáncer de mama, haciendo que muchas mujeres eviten este tratamiento. Los efectos indeseables significativos asociados con la terapia con estrógeno apoyan la necesidad de desarrollar terapias alternativas para la osteoporosis.

Un segundo tipo de terapia farmacéutica para el tratamiento de la osteoporosis y fracturas de huesos es el uso de agentes anabólicos para estimular la formación ósea y aumentar la masa ósea. Se espera que esta clase de agentes restauren el hueso al esqueleto osteoporótico establecido. Hay una variedad de prostaglandinas naturales (por ejemplo, PGE, PGD y PGF) que participan en el metabolismo del esqueleto. Se ha notificado que PGE2 estimula la formación ósea, aumenta la masa ósea y resistencia ósea en modelos animales de osteoporosis cuando se administra de manera local o sistémica. Sin embargo, hay efectos secundarios graves que están asociados con PGE2 tales como diarrea, hemorragia gastrointestinal, reducción del consumo de alimentos, deshidratación, pérdida de peso y reducción de la actividad física. En consecuencia, PGE2 no ha encontrado un uso extendido en seres humanos debido a estos efectos secundarios.

Recientemente, se han clonado cuatro subtipos diferentes de receptores de PGE2 (EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄) (Funk, C. D., *et al.*, Cloning and Expression of a cDNA for the Human Prostaglandin E Receptor EP1 Subtype, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 268, N° 35, págs. 26767-26772, 1993; Regan, J. W., *et al.*, Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype, *Molecular Pharmacology*, vol. 46, págs. 213-220, 1994; Yang, J., *et al.*, Cloning and Expression of the EP3-Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E2, *Biochemical Biophysical Research Communication*, vol. 198, págs. 999-1006, 1994; Bastien, L., *et al.*, Cloning, Functional Expression and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP₂ Subtype, *Journal Biological Chemistry*, vol. 269, págs. 11873-11877, 1994). J. Bone Miner. Res. 1996, 11 (sup.): S174 trató los diferentes subtipos de los receptores de PGE2. Sin embargo, no queda claro si uno o más de estos subtipos de receptor de PGE2 está selectivamente asociado con el anabolismo óseo de PGE2.

Los trastornos del esqueleto son enfermedades sumamente prevalentes provocadas por deficiencia en la nutrición, deficiencia en esteroides sexuales, envejecimiento, traumatismo u otros factores. Todas las terapias aprobadas y candidatos clínicamente avanzados incluyendo calcitonina, terapia sustitutiva con estrógeno, bisfosfonatos y agonistas del

ES 2 303 341 T3

estrógeno actúan para prevenir la pérdida de masa ósea inhibiendo la resorción ósea, pero estos agentes no pueden restaurar la masa ósea. Por tanto, hay una necesidad médica significativa de agentes anabólicos que aumenten la resistencia y masa ósea por encima de un umbral crítico en pacientes con osteoporosis establecida, pacientes con fracturas y pacientes con otros trastornos del esqueleto.

5

Varios documentos dan a conocer compuestos que tienen estructuras similares a compuestos de una realización de la invención. Así, se describen compuestos similares en: J Med Chem, 1983, vol 26, n° 3, páginas 335-341; J Med Chem, 1977, vol 20, n° 10, páginas 1299-1304; patentes estadounidenses números 4033996, 4066692 y 4112236; documento GB 2126224; J Med Chem, 1977, vol 20, n° 1, páginas 35-43.

10

Según la presente invención, se proporciona el uso de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende osteoporosis, osteotomía, pérdida de la masa ósea juvenil idiopática, pérdida de la masa ósea asociada con periodontitis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina, osteoporosis inducida por agentes inmunosupresores, pérdida de masa ósea alveolar, desviación de columna, pérdida de altura y fractura de hueso en un mamífero.

15

Esta invención se refiere a un procedimiento para aumentar la masa ósea y prevenir la pérdida de masa ósea en un mamífero (incluyendo seres humanos) que comprende tratar selectivamente con agonistas uno de los subtipos de receptor de prostaglandina E₂, el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

20

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) un mamífero que tiene una afección que se presenta con baja masa ósea que comprende tratar selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que tiene afección que se presenta con baja masa ósea una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

25

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteoporosis, fracturas de huesos, osteotomía, pérdida de la masa ósea asociada con periodontitis, crecimiento hacia el interior de la prótesis o inducir la sinostosis vertebral en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteoporosis, fracturas de huesos, osteotomía, pérdida de la masa ósea asociada con periodontitis, crecimiento hacia el interior de la prótesis o sinostosis vertebral una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

30

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteoporosis en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteoporosis una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

35

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteotomía, pérdida de masa ósea en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteotomía, pérdida de masa ósea una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

40

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la pérdida de masa ósea alveolar en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece pérdida de masa ósea alveolar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

45

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la pérdida de la masa ósea asociada con periodontitis en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece pérdida de la masa ósea asociada con periodontitis una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

50

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la pérdida de la masa ósea juvenil idiopática en un niño tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un niño que padece pérdida de la masa ósea juvenil idiopática una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

55

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la "osteoporosis secundaria", que incluye osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina u osteoporosis inducida por agentes inmunosupresores en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece "osteoporosis secundaria" una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

60

65

Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteoporosis inducida por glucocorticoides en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el

ES 2 303 341 T3

subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteoporosis inducida por glucocorticoides una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

5 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteoporosis inducida por hipertiroidismo en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteoporosis inducida por hipertiroidismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

10 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteoporosis inducida por inmovilización en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteoporosis inducida por inmovilización una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

15 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteoporosis inducida por heparina en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteoporosis inducida por heparina una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

20 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar (por ejemplo, prevenir) la osteoporosis inducida por agentes inmunosupresores en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece osteoporosis inducida por agentes inmunosupresores una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

25 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para potenciar la consolidación de fracturas de huesos en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece una fractura de hueso una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo. En un aspecto de esta invención, el agonista se aplica localmente al sitio de la fractura de hueso.

30 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para potenciar la consolidación ósea tras una reconstrucción facial o reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que se ha sometido a reconstrucción facial o reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo. En un aspecto de esta invención el agonista se aplica localmente al sitio de la reconstrucción ósea.

35 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar el crecimiento hacia el interior de la prótesis en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece crecimiento hacia el interior de la prótesis una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

40 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para inducir la sinostosis vertebral en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que se somete a cirugía para sinostosis vertebral una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

45 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para potenciar la extensión de huesos largos en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece un tamaño insuficiente de huesos largos una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo.

50 Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un procedimiento para tratar un injerto óseo en un mamífero (incluyendo un ser humano) tratando selectivamente con agonista el subtipo de receptor EP₂ administrando a un mamífero que padece un injerto óseo una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo. En un aspecto de esta invención, el agonista se aplica localmente al sitio del injerto óseo.

Preferiblemente se tratan mujeres postmenopáusicas y hombres de más de 60 años de edad.

60 En un modo preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 10 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

En un modo preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 25 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

65 En un modo preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 50 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

ES 2 303 341 T3

En un modo preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 75 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

5 En un modo especialmente preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 100 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

En un modo especialmente preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 150 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

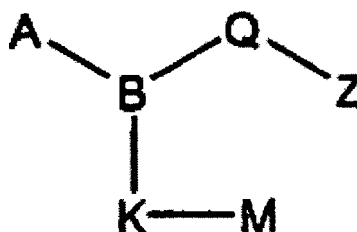
10 En un modo especialmente preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 200 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

En un modo especialmente preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 250 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

15 En un modo especialmente preferido, el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 300 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.

20 Una dosificación preferida es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día del agonista selectivo de EP₂. Una dosificación especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a 50 mg/kg/día del agonista de EP₂.

Los agonistas selectivos de EP₂ preferidos son compuestos de fórmula I



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo en la que (i):

B es N;

40 A es alquilsulfonilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilsulfonilo (C₁-C₆), estando dichos restos A opcionalmente mono, di o tri-sustituídos en un carbono independientemente con hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) o halógeno;

45 Q es

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

50 -alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₃-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

-X-alquilen (C₁-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

55 -alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-,

60 -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₅)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, en el que las dos apariciones de W son independientes entre sí,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-,

65 -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

ES 2 303 341 T3

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-, o

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-;

5 W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonilo, -mono-N-alquilen(C₁-C₄)aminosulfonil-, sulfonilamino, N-alquilen(C₁-C₄)sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen(C₁-C₄)carboxamido, carboxamidoxilo, N-alquilen(C₁-C₄)carboxamidoxilo, carbamoilo, -mono-N-alquilen(C₁-C₄)carbamoilo, carbamoiloxilo, o -mono-N-alquilen(C₁-C₄)carbamoiloxilo, en el que dichos grupos alquilo W están opcionalmente sustituidos en un carbono con de uno a tres fluoros;

10 X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con halógeno, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxilo, difluorometiloxilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o carbamoilo;

15 Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquilsulfonil(C₁-C₄)carbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

20 K es un enlace, alquileno (C₁-C₈), tioalquileno (C₁-C₄) u oxialquileno (C₁-C₄), estando dicho alquileno (C₁-C₈) opcionalmente monoinsaturado y en el que K está opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro;

25 M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² o -Ar¹-O-Ar² en el que Ar, Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o, un anillo bicíclico constituido por dos anillos de cinco o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados condensados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

30 estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituidos, en un anillo si el resto es monocíclico, o uno o ambos anillos si el resto es bicíclico, en un carbono con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de R¹, R² y R³ en los que R¹, R² y R³ son hidroxilo, nitro, halógeno, alcoxilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇)alcanoilo (C₁-C₄), formilo, alcanóilo (C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcanoilamino (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) carbonilamino, sulfonamido, alquilsulfonamido (C₁-C₄), amino, mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₄), carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminosulfino (C₁-C₄);

40 R¹, R² y R³ están opcionalmente mono, di o tri-sustituidos en un carbono independientemente con halógeno o hidroxilo; y

V es un enlace o alquileno (C₁-C₃) opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro

45 con la condición de que cuando K es alquileno (C₂-C₄) y M es Ar y Ar es ciclopent-1-ilo, ciclohex-1-ilo, ciclohept-1-ilo o ciclooct-1-ilo entonces dichos sustituyentes cicloalquilo (C₅-C₈) no están sustituidos en la posición con hidroxilo;

o bien (ii):

B es N;

50 A es alcanóilo (C₁-C₆), o cicloalquil(C₃-C₇)alcanóilo (C₁-C₆), estando dichos restos A opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente en un carbono con hidroxilo o halógeno;

Q es

55 -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

60 -alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

-X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-

65 -alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-,

ES 2 303 341 T3

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₅)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, en el que las dos apariciones de W son independientes entre sí,

5 -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₅)-,

10 -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-, o

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-;

15 W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, -mono-N-alquilen(C₁-C₄)aminosulfonil-, sulfonilamino, N-alquilen(C₁-C₄)sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen(C₁-C₄)carboxamido, carboxamidoxilo, N-alquilen(C₁-C₄)carboxamidoxilo, carbamoilo, -mono-N-alquilen(C₁-C₄)carbamoilo, carbamoiloxilo, o -mono-N-alquilen(C₁-C₄)carbamoiloxilo, en el que dichos grupos alquilo W están opcionalmente sustituidos en un carbono con de uno a tres fluoros;

20 X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono, o di-sustituido independientemente con halógeno, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxilo, difluorometiloxilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o carbamoilo;

25 Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquilsulfonil(C₁-C₄)carbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

K es alquileno (C₁-C₈), tioalquileno (C₁-C₄) u oxialquileno (C₁-C₄), estando dicho alquileno (C₁-C₈) opcionalmente mono-insaturado y en el que K está opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro;

35 M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² o -Ar¹-O-Ar² en los que Ar, Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o, un anillo bicíclico constituido por dos anillos de cinco o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados condensados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

40 estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituidos, en un anillo si el resto es monocíclico, o uno o ambos anillos si el resto es bicíclico, en un carbono con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de R¹, R² y R³ en los que R¹, R² y R³ son H, hidroxilo, nitro, halógeno, alcoxilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) carbonilo, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇) alcanofilo (C₁-C₄), formilo, alcanofilo (C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcanoilamino (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄) carbonilamino, sulfonamido, alquilsulfonamido (C₁-C₄), amino, mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₄), carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminosulfino (C₁-C₄);

50 R¹, R² y R³ están opcionalmente mono, di o tri-sustituidos en un carbono independientemente con halógeno o hidroxilo; y

V es un enlace o alquileno (C₁-C₃) opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro

55 con la condición de que cuando K es alquileno (C₂-C₄) y M es Ar y Ar es ciclopent-1-ilo, ciclohex-1-ilo, ciclohept-1-ilo o ciclooct-1-ilo entonces dichos sustituyentes cicloalquilo (C₅-C₈) no están sustituidos en la posición con hidroxilo

y con la condición de que el ácido 6-[(3-fenil-propil)-(2-propil-pentanoil)-amino]-hexanoico y su éster etílico no están incluidos

60 o bien (iii):

B es C(H);

65 A es alcanofilo (C₁-C₆) o cicloalquil(C₃-C₇)alcanofilo (C₁-C₆), estando dichos restos A opcionalmente mono, di o tri-sustituidos en un carbono independientemente con hidroxilo o halógeno;

ES 2 303 341 T3

Q es

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

5 -alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

-X-alquilen (C₁-C₅)-,

10 -alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-,

15

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₅)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, en el que las dos apariciones de W son independientes entre sí,

20

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

25

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-, o

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-;

30

W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, mono-N-alquilen(C₁-C₄)aminosulfonil-, sulfonilamino, N-alquilen (C₁-C₄)sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen(C₁-C₄)carboxamido, carboxamidoxilo, N-alquilen(C₁-C₄)carboxamidoxilo, carbamoilo, mono-N-alquilen(C₁-C₄)carbamoilo, carbamoiloxilo, o mono-N-alquilen(C₁-C₄)carbamoiloxilo, en el que dichos grupos alquilo W están opcionalmente sustituidos en un carbono con de uno a tres fluoros;

35

X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con halógeno, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxilo, difluorometiloxilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o carbamoilo;

40

Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₆)carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquilsulfonil(C₁-C₄)carbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

45

K es un enlace, alquileno (C₁-C₈), tioalquileno (C₁-C₄), cicloalquil(C₄-C₇)alquileno (C₁-C₆) u oxialquileno (C₁-C₄), estando dicho alquileno (C₁-C₈) opcionalmente mono-insaturado y en el que K está opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro;

50

M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² o -Ar¹-O-Ar² en los que Ar, Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, o, un anillo bicíclico constituido por dos anillos de cinco o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados condensados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno;

55

estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituidos, en un anillo si el resto es monocíclico, o uno o ambos anillos si el resto es bicíclico, en un carbono con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de R¹, R² y R³ en los que R¹, R² y R³ son H, hidroxilo, nitro, halógeno, alcoxilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), cicloalquil(C₃-C₇)alcanoilo (C₁-C₄), formilo, alcanoilo (C₁-C₈), alcanoil(C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcanoilamino (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, sulfonamido, alquilsulfonamido (C₁-C₄), amino, mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₄), carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio (C₁-C₆), alquilsulfino (C₁-C₆), alquilsulfonilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminosulfino (C₁-C₄);

60

R¹, R² y R³ están opcionalmente mono, di- o tri-sustituidos independientemente en un carbono con halógeno o hidroxilo; y

65

V es un enlace o alquileno (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro

ES 2 303 341 T3

con la condición de que cuando K es alquileo (C_2-C_4) y M es Ar y Ar es ciclopent-1-ilo, ciclohex-1-ilo, ciclohept-1-ilo o ciclooct-1-ilo entonces dichos sustituyentes cicloalquilo (C_5-C_8) no están sustituidos en la posición con hidroxilo.

5 Un grupo preferido de compuestos, denominado el grupo A, contiene aquellos compuestos que tienen la fórmula I tal como se mostró anteriormente en la que

B es N;

10 A es alquilsulfonilo (C_1-C_6), cicloalquilsulfonilo (C_3-C_6) o cicloalquil(C_3-C_6)alquilsulfonilo (C_1-C_6), estando dichos restos A opcionalmente mono, di o tri-sustituidos en un carbono con fluoro;

X es fenilo, tienilo, o tiazolilo, estando dicho fenilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo;

15 W es oxí, tio o sulfonilo;

Z es carboxilo, alcoxi(C_1-C_4)carbonilo o tetrazolilo;

20 K es metileno o etileno;

Ar, Ar^1 y Ar^2 son cada uno independientemente cicloalquilo (C_5-C_7), fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo o pirazolilo;

25 R^1 es halógeno, alcoxilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo (C_1-C_4), estando dichos alcoxilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7) o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo (C_1-C_4), opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente con hidroxilo, fluoro o cloro; y

R^2 y R^3 son cloro, fluoro, metilo, metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o trifluorometilo.

30 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo A de compuestos denominado el grupo B, contiene aquellos compuestos en los que

A es alquilsulfonilo (C_1-C_3);

35 Q es

-alquilen (C_2-C_6)-W-alquilen (C_1-C_3)-,

40 -alquilen (C_4-C_8)-, estando dicho -alquilen (C_4-C_8)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-X-alquilen (C_2-C_5)-,

45 -alquilen (C_1-C_5)-X-,

-alquilen (C_1-C_3)-X-alquilen (C_1-C_3)-,

-alquilen (C_2-C_4)-W-X-alquilen (C_0-C_3)-, o

50 -alquilen (C_0-C_4)-X-W-alquilen (C_1-C_3)-;

M es $-Ar^1-V-Ar^2$ o $-Ar^1-O-Ar^2$ en el que Ar^1 y Ar^2 son cada uno independientemente fenilo, piridilo o tienilo;

55 V es un enlace o alquileo (C_1-C_2);

R^1 es cloro, fluoro, alquilo (C_1-C_4) o alcoxilo (C_1-C_4), estando dicho alquilo (C_1-C_4) y alcoxilo (C_1-C_4) opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente con hidroxilo o fluoro; y

60 R^2 y R^3 son cada uno independientemente cloro o fluoro.

Los compuestos especialmente preferidos dentro del grupo B de compuestos son

ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metansulfonil-amino]-heptanoico,

65 ácido 7-[[4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)-bencil]-metansulfonil-amino]-heptanoico, y

ácido 7-[(2'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-metansulfonil-amino]-heptanoico.

ES 2 303 341 T3

Los compuestos especialmente preferidos dentro del grupo B de compuestos son compuestos en los que

a. A es metilsulfonilo;

5 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

10 M es 4-(2-hidroximetilfenil)fenilo;

b. A es metilsulfonilo;

15 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

20 M es 4-(3-hidroximetiltien-2-il)fenilo; y

c. A es metilsulfonilo;

25 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

30 M es 4-(2-clorofenil)fenilo.

Un grupo preferido de compuestos, denominado el grupo C, contiene aquellos compuestos que tienen la fórmula I tal como se mostró anteriormente en la que

B es N;

35 A es alquilsulfonilo (C₁-C₆), cicloalquilsulfonilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilsulfonilo (C₁-C₆);

X es fenilo, tienilo o tiazolilo estando dicho fenilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometiloxilo;

40 W es oxi, tio o sulfonilo;

Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo o tetrazolilo;

45 K es alquileo (C₁-C₈) u oxialquileo (C₁-C₄), estando dicho alquileo (C₁-C₈) opcionalmente mono-insaturado y en el que K está opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con metilo, fluoro o cloro;

50 M es -Ar, dicho -Ar es fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, benzo[b]furanilo, benzo [b]tiofenilo, indanilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, 2,3-dihidrobenc[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, pirimidilo, imidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, cicloheptilo o cromanilo;

55 R¹ es halógeno, alcoxilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanofilo (C₁-C₇) o cicloalquil(C₃-C₇) alquilo (C₁-C₄), estando dicho alcoxilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanofilo (C₁-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente con hidroxilo, fluoro o cloro; y

60 R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₇), alcoxilo (C₁-C₄), alcanofilo (C₁-C₅), ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), formilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o carbamoilo.

Se prefiere especialmente para compuestos del grupo C que K no esté opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con metilo, fluoro o cloro.

65 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo C de compuestos, denominado el grupo D, contiene aquellos compuestos en los que

K es metileno;

ES 2 303 341 T3

A es alquilsulfonilo (C₁-C₃);

M es -Ar y -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo o ciclohexilo en el que -Ar está sustituido con al menos R¹;

R¹ es alquilo (C₁-C₇) o alcoxilo (C₁-C₅), estando dicho alquilo (C₁-C₇) o alcoxilo (C₁-C₅) opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro; y

R² y R³ son cada uno independientemente cloro, fluoro, metilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o trifluorometilo.

Se prefieren especialmente entre el grupo D de compuestos

ácido 7-[[4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-metansulfonil-amino]-heptanoico,

ácido 7-[(4-butyl-bencil)-metansulfonil-amino]-heptanoico,

ácido 7-[[5-(1-hidroxi-hexil)-tiofen-2-ilmetil]-metansulfonil-amino]-heptanoico y

ácido (3-[[4-butyl-bencil)-metansulfonil-amino]-metil)-fenil)-acético.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo E, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-; y

W es oxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo F, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₃-C₈)- opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro fluoros.

Los compuestos especialmente preferidos entre el grupo F de compuestos son los compuestos en los que

a. A es metilsulfonilo;

Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

M es 4-(1-hidroxi-n-hexilen-1-il)fenilo;

b. A es metilsulfonilo;

Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

M es 4-(n-butilen-1-il)fenilo; y

c. A es metilsulfonilo;

Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

M es 5-(1-hidroxi-n-hexilen-1-il)tien-2-ilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo G, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -X-alquilen (C₁-C₃)-; y

ES 2 303 341 T3

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

5 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo H, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₅)-X-; y

10 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo I, contiene aquellos compuestos en los que

15 Q es -alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

20 Un compuesto especialmente preferido dentro del I grupo de compuestos es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

25 Q es 3-metilenfenilmetilo;

Z es carboxilo;

K es metileno; y

30 M es 4-(n-butilen-1-il)fenilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo J, contiene aquellos compuestos en los que

35 Q es -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-;

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

40 W es oxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo K, contiene aquellos compuestos en los que

45 Q es -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

50 W es oxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo L, contiene aquellos compuestos en los que

55 Q es -alquilen (C₂-C₄)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

W es oxi; y

60 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo M, contiene aquellos compuestos en los que

65 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-; y

M es -Ar y -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo o tienilo.

ES 2 303 341 T3

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo N, contiene aquellos compuestos en los que

5 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

10 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo O, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₃)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

15 W es oxi; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

20 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos, denominado el grupo P, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-.

25 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo D de compuestos denominado el grupo Q, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

30 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo C de compuestos denominado el grupo R, contiene aquellos compuestos en los que

35 A es alquilsulfonilo (C₁-C₃);

K es alquileno (C₁-C₈);

40 -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina, 2,3-dihidrobenczofuranilo, bencimidazolilo, benzo[b]tiofenilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₇).

45 Los compuestos preferidos entre el grupo R son

ácido 7-{{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metansulfonil-amino}-heptanoico,

50 ácido 7-{{[3-(3,5-dicloro-fenil)-propil]-metansulfonil-amino}-heptanoico y

ácido 5-(3-{{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metansulfonil-amino}-propil)-tiofen-2-carboxílico.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo S, contiene aquellos compuestos en los que

55 Q es -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-; y

W es oxi.

60 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo T, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₃-C₈)- opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro fluoros.

65

ES 2 303 341 T3

Los compuestos especialmente preferidos entre el grupo T son los compuestos en los que

a. A es metilsulfonilo;

5 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es propileno; y

10 M es 3-clorofenilo; y

b. A es metilsulfonilo;

15 Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es propileno; y

20 M es 3,5-diclorofenilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo U, contiene aquellos compuestos en los que

25 Q es -X-alquilen (C_1-C_5)-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

30 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo V, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C_1-C_5)-X-; y

35 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un compuesto especialmente preferido entre el grupo V es un compuesto en el que

40 A es metilsulfonilo;

Q-Z es 3-(2-carboxitien-5-il)-n-propileno

45 K es propileno; y

M es 3-clorofenilo.

50 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo W, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C_1-C_3)-X-alquilen (C_1-C_3)-; y

55 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo X, contiene aquellos compuestos en los que

60 Q es -alquilen (C_2-C_4)-W-X-alquilen (C_0-C_3)-;

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

65 W es oxi.

ES 2 303 341 T3

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo Y, contiene aquellos compuestos en los que

5 Q es -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

10 W es oxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo Z, contiene aquellos compuestos en los que

15 Q es -alquilen (C₂-C₄)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

W es oxi; y

20 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo A1, contiene aquellos compuestos en los que

25 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-; y

M es -Ar y -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo o tienilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo B1, contiene aquellos compuestos en los que

30 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

35 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo C1, contiene aquellos compuestos en los que

40 Q es -alquilen (C₁-C₃)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

W es oxi; y

45 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo D1, contiene aquellos compuestos en los que

50 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo R de compuestos, denominado el grupo E1, contiene aquellos compuestos en los que

55 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo C de compuestos, denominado el grupo F1, contiene aquellos compuestos en los que

60 A es alquilsulfonilo (C₁-C₃);

K es oxialquileno (C₁-C₄);

65 -Ar es fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

ES 2 303 341 T3

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₇).

Los compuestos especialmente preferidos dentro del grupo F1 son

ácido 7-([2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metansulfonil-amino)-heptanoico,

ácido 5-(3-([2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metansulfonil-amino)-propil)-tiofen-2-carboxílico y

N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metansulfonamida.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo G1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-; y

W es oxi.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo H1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₃-C₈)- opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro fluoros.

Un compuesto especialmente preferido entre el grupo H1 de compuestos es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

Q es n-hexileno;

Z es carboxilo;

K es oxietileno; y

M es 3,5-diclorofenilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo I1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -X-alquilen (C₁-C₅)-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo J1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₅)-X-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un compuesto especialmente preferido entre el grupo J1 es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

Q-Z es 3-(2-carboxiltien-5-il)-n-propileno;

K es oxietileno; y

M es 3,5-diclorofenilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo K1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-; y

ES 2 303 341 T3

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

5 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo L1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-;

10 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

W es oxi.

15 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo M1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

20 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

W es oxi.

25 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo N1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₂-C₄)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

30 W es oxi; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

35 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo O1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-; y

40 M es -Ar y -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo o tienilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo P1, contiene aquellos compuestos en los que

45 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

50 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo Q1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₃)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

55 W es oxi; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

60 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo R1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-.

65 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo F1 de compuestos, denominado el grupo S1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

ES 2 303 341 T3

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituídos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

5 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo C1 de compuestos, denominado el grupo T1, contiene aquellos compuestos en los que

A es alquilsulfonilo (C₁-C₃);

10 K es alquileo (C₃-C₈), estando dicho alquileo (C₃-C₈) mono-insaturado;

-Ar es fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

15 R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₇).

Los compuestos especialmente preferidos entre el grupo T1 son

ácido trans-(4-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metansulfonil-amino}-butoxi)-acético,

20 trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazolil-5-il)-hexil]-metansulfonamida,

ácido trans-5-(3-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metansulfonil-amino}-propil)-tiofen-2-carboxílico y

25 ácido trans-[3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metansulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo U1, contiene aquellos compuestos en los que

30 Q es -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-; y

W es oxi.

Un compuesto especialmente preferido entre el grupo U1 es un compuesto en el que

35 A es metilsulfonilo;

Q es metiloxi-n-butileno;

40 Z es carboxilo;

K es trans-2-n-propenileno; y

M es 3,5-diclorofenilo.

45 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo V1, contiene aquellos compuestos en los que

50 Q es -alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₃-C₈)- opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro fluoros.

Un compuesto preferido entre el grupo V1 de compuestos es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

55 Q es n-hexileno;

Z es 5-(1H-tetrazolil);

60 K es trans-2-n-propenileno; y

M es 3,5-diclorofenilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo W1, contiene aquellos compuestos en los que

65 Q es -X-alquilen (C₁-C₅)-; y

ES 2 303 341 T3

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

5 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo X1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₅)-X-; y

10 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un compuesto preferido entre el grupo X1 es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

15 Q-Z es 3-(2-carboxiltien-5-il)-n-propileno;

K es trans-2-n-propenileno; y

20 M es 3,5-diclorofenilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo Y1, contiene aquellos compuestos en los que

25 Q es -alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-; y

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

30 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo Z1, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-;

35 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

W es oxi.

40 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo A2, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

45 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo; y

W es oxi.

50 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo B2, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₂-C₄)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

W es oxi; y

55 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo C2, contiene aquellos compuestos en los que

60 Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-; y

M es -Ar y -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo o tienilo.

65 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo D2, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

ES 2 303 341 T3

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

5 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo E2, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₃)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

W es oxi; y

10

X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

15 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo F2, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-.

20 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo T1 de compuestos, denominado el grupo G2, contiene aquellos compuestos en los que

Q es -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-; y

25 X es tienilo o fenilo; estando dicho fenilo y tienilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo o metoxilo.

Un grupo preferido de compuestos, denominado el grupo H2, contiene aquellos compuestos que tienen la fórmula I tal como se mostró anteriormente en la que

30 B es N;

A es alcanofilo (C₁-C₆), o cicloalquil(C₃-C₇)alcanofilo (C₁-C₆), estando dichos restos A opcionalmente mono, di o tri-sustituidos en un carbono independientemente con hidroxilo o halógeno;

35 X es fenilo, tienilo, o tiazolilo estando dicho fenilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente mono o di-sustituido independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo;

W es oxi, tio o sulfonilo;

40 Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo o tetrazolilo;

K es alquilen (C₁-C₈) u oxialquilen (C₁-C₄), estando dicho alquilen (C₁-C₈) opcionalmente mono-insaturado y en el que K está opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con metilo, fluoro o cloro;

45 Ar es cicloalquilo (C₅-C₇), fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, benzo[b]furani-
lo, benzo[b]tiofenilo, indanilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]
dioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirazolilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo-
xazolilo, benzotiazolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, ciclohexilo, ciclopentilo o cromanilo;

50 Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente cicloalquilo (C₅-C₇), fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo o pirazolilo;

55 R¹ es halógeno, alcoxilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanofilo (C₁-C₇) o cicloalquil(C₃-C₇)
alquilo (C₁-C₄), estando dichos alcoxilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanofilo (C₁-C₇) o cicloalquil
(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente con hidroxilo, fluoro o cloro; y

60 R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₇), alcoxilo (C₁-C₄), alcanofilo (C₁-C₅), ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), formilo o carbamofilo.

Se prefiere especialmente para el grupo H2 que K no esté opcionalmente mono, di o tri-sustituido independiente-
mente con metilo, fluoro o cloro.

65 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo H2 de compuestos, denominado el grupo I2, contiene aquellos compuestos en los que

A es alcanofilo (C₁-C₆), estando dicho alcanofilo (C₁-C₆) opcionalmente mono, di o tri-sustituido en un carbono independientemente con halógeno;

ES 2 303 341 T3

Q es

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

5 -alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

-X-(C₂-C₅) alquilen-,

10 -alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

15 -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

K es metileno o etileno;

20 M es -Ar¹-V-Ar² o -Ar¹-O-Ar² en el que Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente fenilo, piridilo o tienilo;

V es un enlace o alquileno (C₁-C₂);

25 R¹ es cloro, fluoro, alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₆), estando dichos alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₆) opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente con hidroxilo o fluoro; y

R² y R³ son cada uno independientemente cloro o fluoro.

30 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo H2 de compuestos, denominado el grupo J2, contiene aquellos compuestos en los que

A es alcanofilo (C₁-C₆) estando dicho alcanofilo (C₁-C₆) opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente en un carbono con hidroxilo o halógeno;

35 K es metileno;

Q es

40 -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

45 -X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

50 -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

55 M es -Ar y -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo o ciclohexilo en el que -Ar está sustituido con al menos R¹;

R¹ es alquilo (C₁-C₇) o alcoxilo (C₁-C₅), estando dicho alquilo (C₁-C₇) o alcoxilo (C₁-C₅) opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente con hidroxilo o fluoro; y

60 R² y R³ son cada uno independientemente cloro, fluoro, metilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o trifluorometilo.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo H2 de compuestos, denominado el grupo K2, contiene aquellos compuestos en los que

65 A es alcanofilo (C₁-C₆), estando dicho (C₁-C₆) alcanofilo opcionalmente mono, di o tri-sustituido en un carbono independientemente con halógeno;

ES 2 303 341 T3

K es alquileo (C_1-C_8);

Q es

5 -alquileo (C_2-C_6)-W-alquileo (C_1-C_3)-,

-alquileo (C_4-C_8)-, estando dicho -alquileo (C_4-C_8)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C_1-C_4),

10 -X-alquileo (C_2-C_5)-,

-alquileo (C_1-C_5)-X-,

-alquileo (C_1-C_3)-X-alquileo (C_1-C_3)-,

15

-alquileo (C_2-C_4)-W-X-alquileo (C_0-C_3)-, o

-alquileo (C_0-C_4)-X-W-alquileo (C_1-C_3)-;

20

M es -Ar y -Ar es fenilo, tienilo, benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzo[b]tiofenilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_7).

25

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo H2 de compuestos, denominado el grupo L2, contiene aquellos compuestos en los que

30

A es alcanoílo (C_1-C_6), estando dicho alcanoílo (C_1-C_6) opcionalmente mono, di o tri-sustituido en un carbono independientemente con halógeno;

K es oxialquileo (C_1-C_4);

Q es

35

-alquileo (C_2-C_6)-W-alquileo (C_1-C_3)-,

-alquileo (C_4-C_8)-, estando dicho -alquileo (C_4-C_8)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C_1-C_4),

40

-X-alquileo (C_2-C_5)-,

-alquileo (C_1-C_5)-X-,

45

-alquileo (C_1-C_3)-X-alquileo (C_1-C_3)-,

-alquileo (C_2-C_4)-W-X-alquileo (C_0-C_3)-, o

-alquileo (C_0-C_4)-X-W-alquileo (C_1-C_3)-;

50

M es -Ar y -Ar es fenilo, tienilo, benzo[1,3]dioxolilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_7).

55

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo H2 de compuestos, denominado el grupo M2, contiene aquellos compuestos en los que

60

A es alcanoílo (C_3-C_6) estando dicho alcanoílo (C_3-C_6) opcionalmente mono, di o tri-sustituido en un carbono independientemente con halógeno;

K es alquileo (C_3-C_8), estando dicho alquileo (C_3-C_8) mono-insaturado;

Q es

65

-alquileo (C_2-C_6)-W-alquileo (C_1-C_3)-,

ES 2 303 341 T3

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

5 -X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

10 -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

M es -Ar y -Ar es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

15 R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₇).

20 Un grupo preferido de compuestos, denominado el grupo N2, contiene aquellos compuestos que tienen la fórmula I tal como se mostró anteriormente en la que

B es C(H);

25 A es alcanofilo (C₁-C₆), o cicloalquil(C₃-C₇)alcanofilo (C₁-C₆), estando dichos restos A opcionalmente mono, di o tri-sustituidos en un carbono independientemente con hidroxilo o halógeno;

X es fenilo, tienilo, o tiazolilo estando dicho fenilo, tienilo o tiazolilo opcionalmente mono o di-sustituidos independientemente con fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxilo, difluorometoxilo o trifluorometoxilo;

30 W es oxo, tio o sulfonilo;

Z es carboxilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo o tetrazolilo;

35 K es alquilen (C₁-C₈) u oxialquilen (C₁-C₄), estando dicho alquilen (C₁-C₈) opcionalmente mono-insaturado y en el que K está opcionalmente mono, di o tri-sustituido independientemente con hidroxilo, fluoro o cloro;

40 Ar es cicloalquilo (C₅-C₇), fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, benzo[b]furani-
lo, benzo[b]tiofenilo, indanilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, 2,3-dihidrobenc[1,4]
dioxinilo, 2,3-dihidrobencofuranilo, pirazolilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo-
xazolilo, benzotiazolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, o cromanilo;

Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente cicloalquilo (C₅-C₇), fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo o pirazolilo;

45 R¹ es halógeno, alcoxilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanofilo (C₁-C₇) o cicloalquil(C₃-C₇)
alquilo (C₁-C₄), estando dichos alcoxilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), alcanofilo (C₁-C₇) o cicloalquil
(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄), opcionalmente mono, di o tri-sustituidos independientemente con hidroxilo, fluoro o cloro; y

50 R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluorometilo,
alquilo (C₁-C₇), alcoxilo (C₁-C₄), alcanofilo (C₁-C₅), ciano, cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)alquilo (C₁-C₄),
formilo o carbamofilo.

Se prefiere especialmente para el grupo N2 que K no esté opcionalmente mono, di o tri-sustituido independiente-
mente con metilo, fluoro o cloro.

55 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo N2 de compuestos, denominado el grupo O2, contiene
aquellos compuestos en los que

60 A es alcanofilo (C₁-C₆), estando dicho A opcionalmente mono, di o tri-sustituido en un carbono independientemente
con halógeno;

Q es

65 -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes inde-
pendientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

ES 2 303 341 T3

-X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

5 -alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

10

K es metileno o etileno;

M es -Ar¹-V-Ar² o -Ar¹-O-Ar² en el que Ar¹ y Ar² son cada uno independientemente fenilo, piridilo o tienilo;

15

V es un enlace o alquileno (C₁-C₂);

R¹ es cloro, fluoro, alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₄), estando dichos alquilo (C₁-C₄) y alcoxilo (C₁-C₄) opcionalmente mono, di o tri-sustituídos independientemente con hidroxilo o fluoro; y

20

R² y R³ son cada uno independientemente cloro o fluoro.

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo N2 de compuestos, denominado el grupo P2, contiene aquellos compuestos en los que

25

A es alcanofilo (C₁-C₆), estando dicho A opcionalmente mono, di o tri-sustituído en un carbono independientemente con hidroxilo o halógeno;

K es metileno;

30

Q es

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

35

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

-X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

40

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

45

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

M es -Ar y -Ar es fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo o ciclohexilo en el que -Ar está sustituido con al menos R¹;

50

R¹ es alquilo (C₁-C₇) o alcoxilo (C₁-C₆), estando dichos alquilo (C₁-C₇) o alcoxilo (C₁-C₆) opcionalmente mono, di o tri-sustituídos independientemente con hidroxilo o fluoro; y

R² y R³ son cada uno independientemente cloro, fluoro, metilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o trifluorometilo.

55

Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo N2 de compuestos, denominado el grupo Q2, contiene aquellos compuestos en los que

60

A es alcanofilo (C₁-C₆), estando dicho A opcionalmente mono, di o tri-sustituído en un carbono independientemente con halógeno;

K es alquileno (C₁-C₈);

Q es

65

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

ES 2 303 341 T3

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

5 -X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

10 -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

15 M es -Ar y -Ar es fenilo, tienilo, benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzo[b]tiofenilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₇).

20 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo N2 de compuestos, denominado el grupo R2, contiene aquellos compuestos en los que

A es alcanofilo (C₁-C₆) estando dicho A opcionalmente mono, di o tri-sustituido en un carbono independientemente con halógeno;

25 K es oxialquilen (C₁-C₄);

Q es

30 -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

35 -X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

40 -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

45 M es -Ar y -Ar es fenilo, tienilo, benzo[1,3]dioxolilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₇).

50 Un grupo de compuestos que se prefiere entre el grupo N2 de compuestos, denominado el grupo S2, contiene aquellos compuestos en los que

A es alcanofilo (C₁-C₆), estando dicho A opcionalmente mono, di o tri-sustituido en un carbono independientemente con halógeno;

55 K es alquilen (C₃-C₈), estando dicho alquilen (C₃-C₈) mono-insaturado;

Q es

60 -alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₄-C₈)- opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro o alquilo (C₁-C₄),

65 -X-alquilen (C₂-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

ES 2 303 341 T3

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, o

5 -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-;

M es -Ar y -Ar es fenilo, tienilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

10 R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₇).

Un compuesto especialmente preferido del grupo J2 de compuestos es un compuesto en el que

15 A es propanoílo;

Q es n-hexileno;

20 Z es carboxilo;

K es metileno; y

M es 4-(n-1-hidroxi-hexil)fenilo.

25 Un compuesto especialmente preferido entre el grupo H1 de compuestos es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

30 Q es n-hexileno;

Z es 5-(1H-tetrazolil);

35 K es oxietilo; y

M es 3,5-diclorofenilo.

40 Un compuesto especialmente preferido entre el grupo Y1 de compuestos es un compuesto en el que

A es metilsulfonilo;

Q es 3-metilenfenilmetilo;

45 Z es carboxilo;

K es trans-2-n-propenileno; y

M es 3,5-diclorofenilo.

50

Un grupo de compuestos especialmente preferido es

ácido (3-{{(4-butil-bencil)-metansulfonil-amino}-metil}-fenil)-acético;

55

ácido 7-{{4-(1-hidroxi-hexil)-bencil}-metansulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 7-{{(4-hidroxi-nonil)-metansulfonil-amino}-heptanoico;

60

ácido 7-{{(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metansulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 7-{{(4-butil-bencil)-metansulfonil-amino}-heptanoico;

ácido 7-{{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metansulfonil-amino}-heptanoico;

65

ácido 5-(3-{{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metansulfonil-amino}-propil)-tiofen-2-carboxílico;

ácido trans-3-{{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metansulfonil-amino}-metil}-fenil)-acético; o

ES 2 303 341 T3

N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metansulfonamida.

Una dosificación preferida es de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día del compuesto de fórmula I. Una dosificación especialmente preferida es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a 50 mg/kg/día del compuesto de fórmula I.

Por el tratamiento selectivo con agonista del subtipo de receptor EP₂ se quiere decir la unión selectiva al subtipo de receptor EP₂ preferiblemente (en al menos 5 veces) con respecto a EP₁, EP₃ y EP₄ y dando como resultado la interacción con el receptor EP₂ un aumento de la producción de AMP cíclico.

Por agonista selectivo de EP₂ se quiere decir un compuesto que se une al receptor EP₂ preferiblemente (en al menos 5 veces) con respecto a EP₁, EP₃, EP₄. Además, un agonista selectivo de EP₂ se une e interacciona con el receptor EP₂ dando como resultado un aumento de la producción de AMP cíclico.

La frase “afección/afecciones que se presenta(n) con baja masa ósea” se refiere a una afección en la que el nivel de masa ósea está por debajo del normal específico para la edad tal como se define en las normas de la Organización Mundial de la Salud “Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994). Report of a World Health Organization Study group. World Health Organization Technical Series 843”. En la(s) “afección/afecciones que se presenta(n) con baja masa ósea” se incluyen osteoporosis primaria y secundaria. La osteoporosis secundaria incluye la osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina y osteoporosis inducida por agentes inmunosupresores. También se incluye la enfermedad periodontal, pérdida de masa ósea alveolar, osteotomía pérdida de masa ósea y pérdida de la masa ósea juvenil idiopática. La(s) “afección/afecciones que se presenta(n) con baja masa ósea” también incluye(n) complicaciones a largo plazo de la osteoporosis tales como desviación de columna, pérdida de altura, cirugía de prótesis.

La frase “afección que se presenta con baja masa ósea” también se refiere a un mamífero que se sabe que tiene una posibilidad significativamente superior al promedio de desarrollar enfermedades tales como las descritas anteriormente incluyendo osteoporosis (por ejemplo, mujeres postmenopáusicas, hombres de más de 60 años de edad).

Otros usos de aumento o potenciación de la masa ósea incluyen aumentar la tasa de consolidación de fracturas de huesos, potenciar la tasa de injertos óseos satisfactorios, consolidación ósea tras la reconstrucción facial o reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular, crecimiento hacia el interior de la prótesis, sinostosis vertebral o extensión de huesos largos.

Los expertos en la técnica reconocerán que la expresión masa ósea se refiere realmente a la masa ósea por área unitaria lo que a veces (aunque de manera no estrictamente correcta) se denomina densidad mineral ósea.

El término “que se trata”, “tratar” o “tratamiento” tal como se usa en el presente documento incluye tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

Por “farmacéuticamente aceptable” se quiere decir que el vehículo, diluyente, excipientes y/o sal debe(n) ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación, y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El término “profármaco” se refiere a compuestos que son precursores de fármacos, que tras la administración, liberan el fármaco *in vivo* mediante algún procedimiento químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco al llevarse al pH fisiológico se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos a modo de ejemplo al romperse liberan el ácido libre correspondiente, y tales residuos que forman ésteres hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes en los que el resto Z es independientemente carboxilo y el hidrógeno libre se sustituye por alquilo (C₁-C₄), alcanoil(C₂-C₇)oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene desde 5 hasta 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene desde 3 hasta 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 4 hasta 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene desde 5 hasta 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene desde 3 hasta 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene desde 4 hasta 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C₁-C₂)alquilo (C₂-C₃) (tal como b-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquil(C₁-C₂)carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C₂-C₃).

Por alquileno se quiere decir un hidrocarburo saturado (de cadena lineal o ramificada) en el que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos terminales (por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno).

Por halógeno se quiere decir cloro, bromo, yodo, o fluoro.

Por alquilo se quiere decir un hidrocarburo saturado de cadena lineal o hidrocarburo saturado ramificado. Los ejemplos de tales grupos alquilo (suponiendo que la longitud designada abarca el ejemplo particular) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciario, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo y octilo.

ES 2 303 341 T3

Por alcoxilo se quiere decir alquilo saturado de cadena lineal o alquilo saturado ramificado unido a través de un oxígeno. Los ejemplos de tales grupos alcoxilo (suponiendo que la longitud designada abarca el ejemplo particular) son metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, butoxilo terciario, pentoxilo, isopentoxilo, neopentilo, pentilo terciario, hexoxilo, isohexoxilo, heptoxilo y octoxilo.

Tal como se usa en el presente documento la expresión mono-N- o di-N,N-alquilo (C_1-C_x)... se refiere al resto alquilo (C_1-C_x) tomado independientemente cuando es di-N,N-alquilo (C_1-C_x)... (x se refiere a números enteros).

A menos que se mencione lo contrario, los restos "M" definidos anteriormente están opcionalmente sustituidos (por ejemplo, la simple enumeración de un sustituyente tal como R^1 en un subgénero o reivindicación dependiente no significa que M esté siempre sustituido con el resto R^1 a menos que se mencione que el resto M está sustituido con R^1).

Debe entenderse que si un resto carbocíclico o heterocíclico puede estar unido o fijado de otro modo a un sustrato designado, a través de diferentes átomos de anillo sin indicar un punto de fijación específico, entonces se pretenden todos los puntos posibles, ya sea a través de un átomo de carbono o por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3- o 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2- o 3-tienilo, etcétera.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (pero sin limitarse a) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metansulfonato y 4-toluen-sulfonato. La expresión también se refiere a sales catiónicas no tóxicas tales como (pero sin limitarse a) sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatina protonada (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglamina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), piperazina o trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "disolvente inerte para la reacción" y "disolvente inerte" se refieren a un disolvente que no interacciona con los materiales de partida, reactivos, productos intermedios o productos de una manera que afecte adversamente al rendimiento del producto deseado.

El signo positivo o negativo entre paréntesis tal como se usa en el presente documento en la nomenclatura representa la dirección en la que gira la luz polarizada en el plano por el estereoisómero particular.

El químico experto reconocerá que ciertos compuestos de esta invención contendrán uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a estereoisómeros e isómeros de configuración. Todos de tales isómeros y mezclas de los mismos están incluidos en esta invención. También se incluyen los hidratos de los compuestos de esta invención.

El químico experto reconocerá que ciertas combinaciones de sustituyentes que contienen heteroátomos enumerados en esta invención definen compuestos que serán menos estables en condiciones fisiológicas (por ejemplo, aquellos que contienen enlaces acetal o amina). En consecuencia, tales compuestos se prefieren menos.

DTT significa ditioneitol. DMSO significa dimetilsulfóxido. EDTA significa ácido etilendiaminatetraacético.

Los procedimientos de esta invención dan como resultado la formación ósea que da como resultado una reducción de las tasas de fracturas. Esta invención hace una contribución significativa a la técnica proporcionando compuestos y procedimientos que aumentan la formación ósea dando como resultado la prevención, el retraso y/o la regresión de la osteoporosis y trastornos óseos relacionados.

Otras características y ventajas resultarán evidentes a partir de la memoria descriptiva y reivindicaciones que describen la invención.

Descripción detallada de la invención

Puede usarse cualquier agonista de prostaglandina E2 selectivo del subtipo de receptor EP_2 como el principio activo de esta invención. La expresión agonista selectivo de EP_2 significa un compuesto que se une al receptor EP_2 preferiblemente (en al menos 5 veces) con respecto a EP_1 , EP_3 , EP_4 . Además, un agonista selectivo de EP_2 se une e interacciona con el receptor EP_2 dando como resultado un aumento de la producción de AMP cíclico (por ejemplo, véase el ensayo de unión a EP_2 a continuación en el presente documento y el ensayo de AMP cíclico a continuación en el presente documento).

En general los compuestos selectivos de EP_2 de esta invención pueden prepararse mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química.

En particular, los compuestos de fórmula I descritos anteriormente en el sumario pueden prepararse según la siguiente descripción.

Algunos sustituyentes (por ejemplo, carboxilo) pueden prepararse mejor mediante la conversión de otro grupo funcional (para el carboxilo son ejemplos el hidroxilo o el carboxaldehído) en un punto posterior en la secuencia sintética.

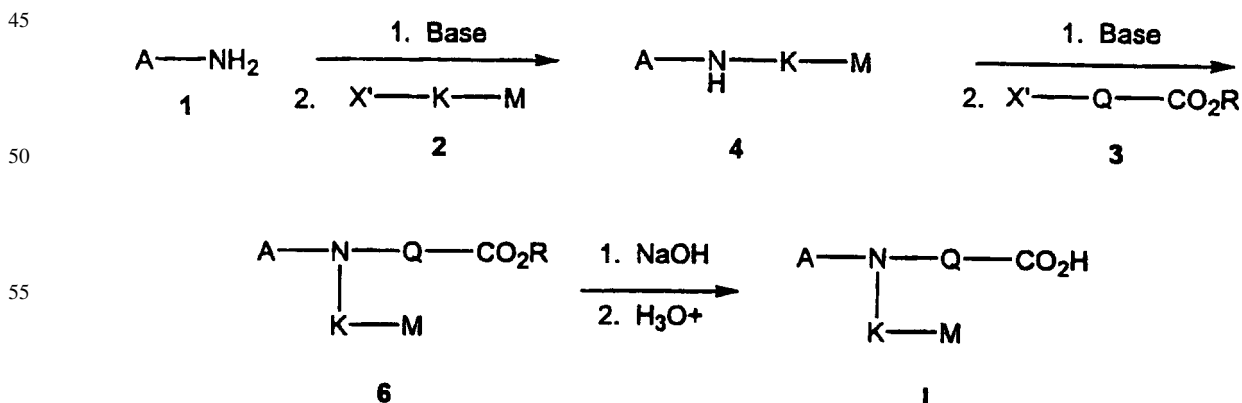
ES 2 303 341 T3

En general, los compuestos de fórmula I en la que B es nitrógeno pueden prepararse mediante alquilación secuencial de sulfonamida o amida con dos haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo apropiados; o aminación reductora de una amina que contiene la funcionalidad ácida necesaria (protegida de manera adecuada) con un aldehído seguido por reacción con un agente de acilación o un cloruro de sulfonilo seguido por hidrólisis.

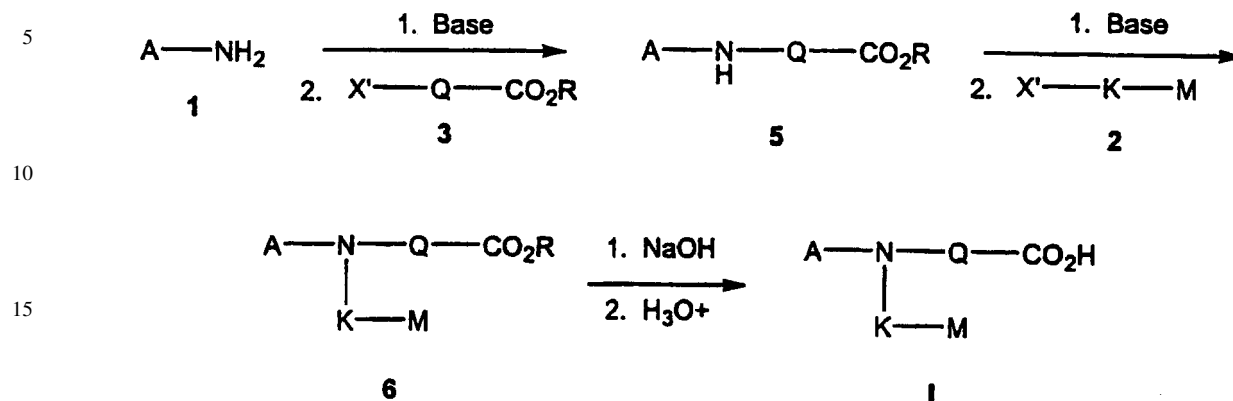
Generalmente, los compuestos de fórmula I (en la que B es N (nitrógeno) y A, K, M y Q son tal como se describieron en el sumario) pueden prepararse según los procedimientos descritos en los esquemas 1 y 2 a continuación. En general, las secuencias implican la alquilación secuencial de la sulfonamida o amida de fórmula 1 apropiada con dos haluros de alquilo o sulfonatos de alquilo apropiados. Se observa que los esquemas 1 y 2 se diferencian sencillamente en el orden de adición de los dos agentes de alquilación. El orden de alquilación se elige normalmente dependiendo de la reactividad de la cadena lateral electrófila. Con el fin de reducir la cantidad de dialquilación que se produce en la primera etapa de alquilación, normalmente se introduce en primer lugar la cadena lateral electrófila menos reactiva. Uno de los agentes de alquilación contiene normalmente un ácido carboxílico o isómero ácido enmascarado de manera adecuada con un grupo protector apropiado. En los esquemas 1 y 2, el precursor de ácido de fórmula 3 es un éster carboxílico en el que R representa un alquilo inferior de cadena lineal, preferiblemente metilo o etilo, o bien un grupo *tert*-butilo o fenilo. Pueden emplearse otros isómeros ácidos modificando apropiadamente estos esquemas usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (véase el esquema 6 que describe una preparación de tetrazol para un ejemplo). Los agentes de alquilación típicos son primarios, secundarios, bencílicos o alílicos y son preferiblemente bromuros de alquilo o yoduros de alquilo.

Se convierte la sulfonamida o amida de fórmula 1 en su anión con una base fuerte tal como hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, *tert*-butóxido de potasio, etc. en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida/benceno a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C. Se alquila el anión resultante con el haluro de alquilo o sulfonato de alquilo de fórmula 2 ó 3 apropiado (en la que X' es el haluro o el sulfonato) a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C dando el compuesto de fórmula 4 ó 5 alquilado correspondiente. En algunos casos, se obtienen cantidades que varían de un producto secundario resultante de la dialquilación de la amida o sulfonamida y pueden eliminarse usando técnicas cromatográficas, preferiblemente mediante cromatografía de resolución rápida (W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43, 2923, 1978). Se convierten de nuevo los compuestos de fórmula 4 ó 5 en el anión usando una base adecuada tal como hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, *tert*-butóxido de potasio o carbonato de potasio en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida, THF, dimetilformamida/benceno, o acetona a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 100°C. La alquilación (tal como se describió anteriormente) con el segundo haluro de alquilo o sulfonato de alquilo apropiado (compuesto de fórmula 3 ó 2) proporciona el éster de fórmula 6 correspondiente. Se hidroliza el éster de fórmula 6 para dar el ácido de fórmula I correspondiente (en casos en los que R representa metilo o etilo) con una disolución básica acuosa diluida (preferiblemente hidróxido de sodio o de potasio en metanol o etanol acuoso), hidróxido de litio en disolvente alcohólico acuoso, tetrahidrofurano acuoso a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C, o usando procedimientos descritos en "Protecting Groups in Organic Synthesis", segunda edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991.

Esquema 1



Esquema 2



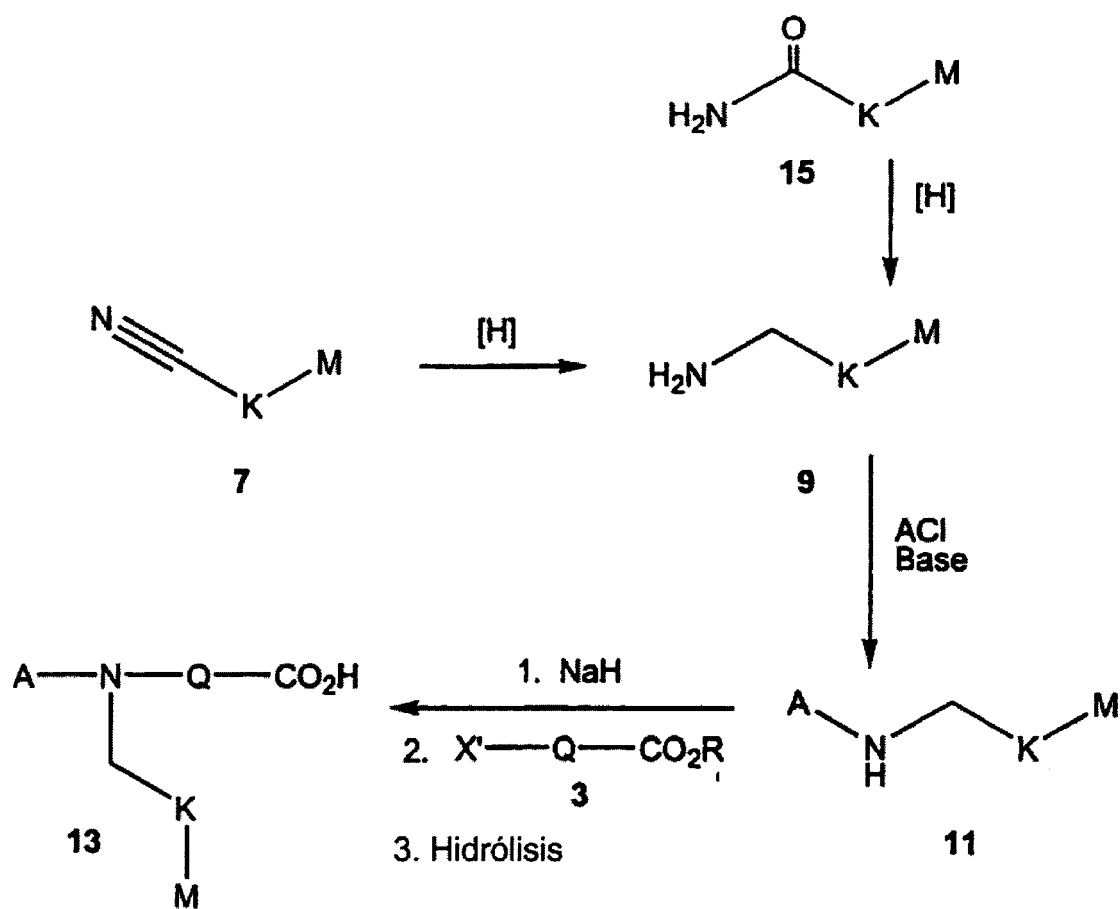
También pueden prepararse compuestos de fórmula I (por ejemplo, compuestos de fórmula 13 ó 14 en la que B es N y A, K, M, Q y Z son tal como se definieron en el sumario) a partir de aminas (véanse los esquemas 3-4 para ejemplos). Generalmente, pueden obtenerse comercialmente los materiales de partida de amina apropiados (compuestos de fórmula 9 y 10) o pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (véase "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives", Ed. S. Patai, J. Wiley, Nueva York, 1982). Por ejemplo, según los esquemas 3 y 4, pueden prepararse los materiales de partida de amina a partir de los nitrilos de fórmula 7 u 8 correspondientes. Los nitrilos están disponibles de fuentes comerciales o bien pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (véase Rappaport, "The Chemistry of the Ciano Group", Interscience, Nueva York, 1970 o Patai y Rappaport, "The Chemistry of Functional Groups", pt. 2, Wiley, Nueva York, 1983). El nitrilo de fórmula 7 u 8 se reduce con un agente reductor tal como complejo borano-tetrahidrofurano, complejo borano-sulfuro de metilo, hidruro de litio y aluminio o hidrogenación en presencia de níquel de Raney o un catalizador de platino o paladio en un disolvente prótico tal como metanol o etanol a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Se convierte la amina de fórmula 9 ó 10 resultante en la sulfonamida o la amida de fórmula 11 ó 12 mediante tratamiento (acilación) con un cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo en presencia de una base débil tal como trietilamina, piridina o 4-metilmorfolina en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno o dietil éter a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C. Como alternativa, se lleva a cabo el acoplamiento de aminas de fórmulas 9 ó 10 con ácidos carboxílicos en un disolvente inerte tal como diclorometano o N,N-dimetilformamida (DMF) mediante un reactivo de acoplamiento tal como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en presencia de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) generando compuestos de fórmula 11 ó 12. En el caso en el que la amina está presente como la sal clorhidrato, es preferible añadir un equivalente de una base adecuada tal como trietilamina a la mezcla de reacción. Como alternativa, el acoplamiento puede realizarse con un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) en un disolvente inerte tal como metanol. Tales reacciones de acoplamiento se realizan generalmente a temperaturas de aproximadamente -30°C a aproximadamente 80°C, preferiblemente de 0°C a aproximadamente 25°C. Para una evaluación de otras condiciones usadas para acoplar péptidos véase Houben-Weyl, Vol. XV, parte II, E. Wunsch, Ed., George Theime Verlag, 1974, Stuttgart. La alquilación y si se desea, desprotección, del compuesto de fórmula 11 ó 12 tal como se describió en los esquemas 1 y 2 proporciona el compuesto de fórmula 13 y 14 de ácido correspondiente.

Las aminas de fórmula 9 y 10 también pueden prepararse mediante reducción de amidas de fórmula 15 y 16. La reducción puede lograrse usando reactivos tales como un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-sulfato de metilo o hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano o dietil éter a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 60°C.

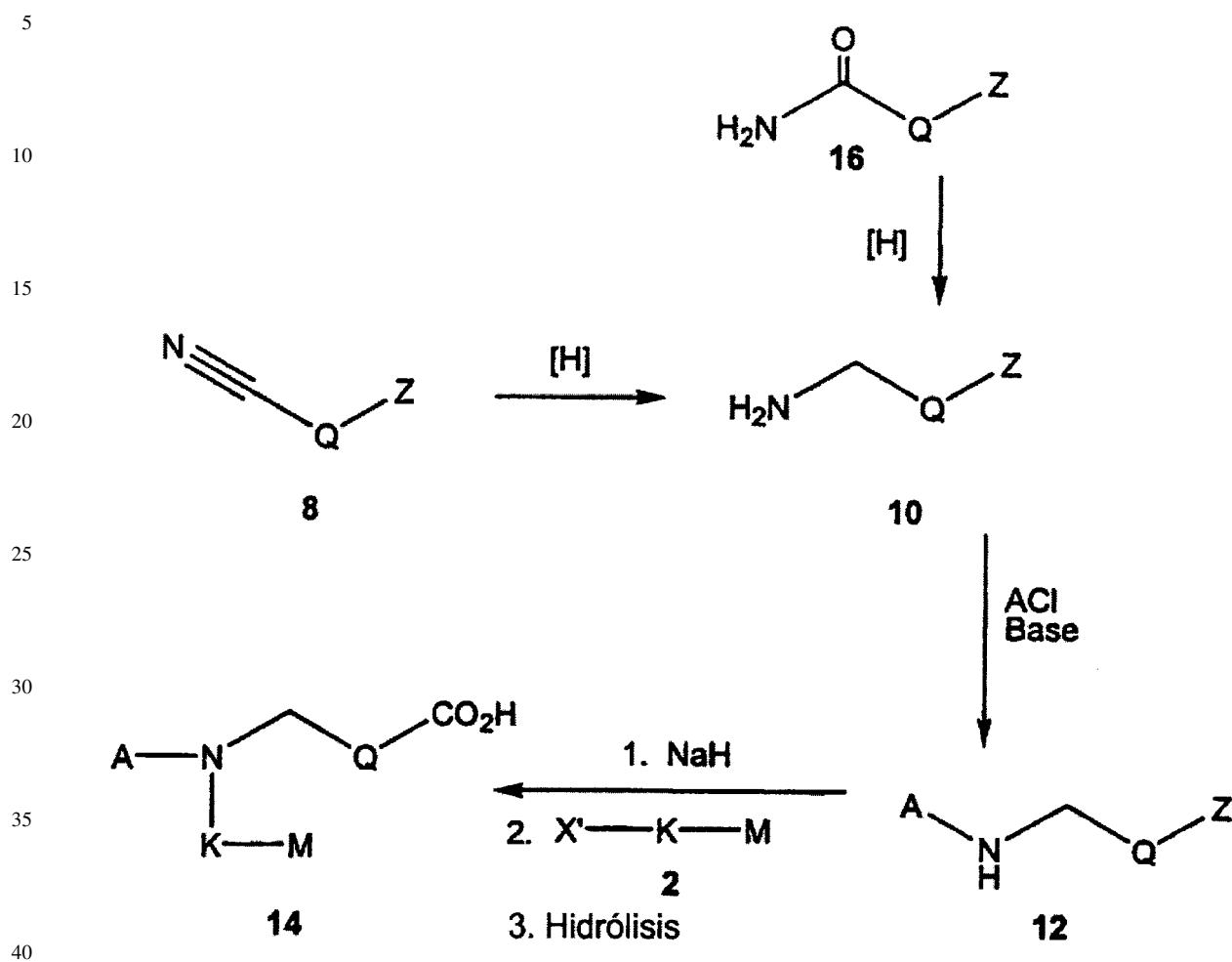
Las aminas de fórmula 9 y 10 también pueden obtenerse a partir de los precursores nitro correspondientes mediante reducción del grupo nitro usando reactivos reductores tales como zinc/HCl, hidrogenación en presencia de níquel de Raney, catalizadores de paladio o platino, y otros reactivos tal como se describe por P. N. Rilandier en "Hydrogenation Methods", Academic Press, Nueva York, 1985.

Esquema 3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



Esquema 4



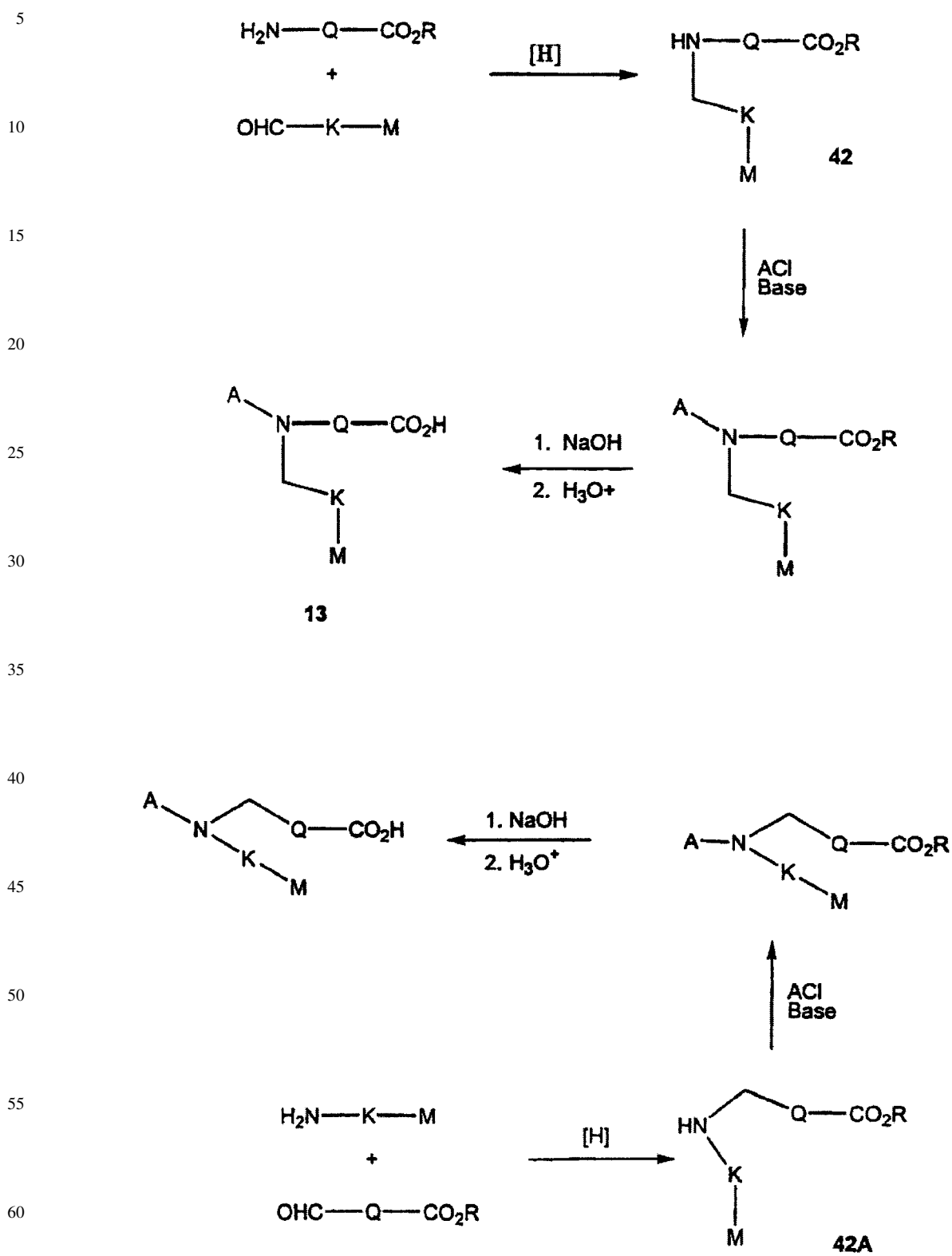
La descripción, y preparación, de otras aminas y agentes de alquilación útiles para las síntesis anteriores se describen a continuación en la sección titulada preparaciones.

Una alternativa a la química de alquilación descrita anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula I (en la que B es N y A, K, M y Q son tal como se describieron en el sumario) implica la aminación reductora de una amina que contiene la funcionalidad ácida necesaria (protegida de manera adecuada) con un aldehído y se muestra en el esquema 5. Como alternativa, el aldehído puede contener la funcionalidad ácida para acoplarse con una amina.

La aminación reductora se lleva a cabo normalmente con un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio preferiblemente a un pH de entre 6 y 8. La reacción se realiza normalmente en un disolvente prótico tal como metanol o etanol a temperaturas de aproximadamente -78°C a aproximadamente 40°C (para una referencia destacada véase A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, *Tetrahedron Lett.* 39, 31, 5595-5598, 1990). Otras condiciones implican el uso de isopropóxido de titanio y cianoborohidruro de sodio (R.J. Mattson *et al.*, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2552-4) o la preformación de la imina en condiciones deshidratantes seguido por reducción. La amina de fórmula 42, 42A resultante se transforma en la sulfonamida o amida deseada mediante acoplamiento con un cloruro de ácido, cloruro de sulfonilo o ácido carboxílico tal como se describe en los esquemas 3 y 4. Si se desea, la hidrólisis proporciona el ácido correspondiente.

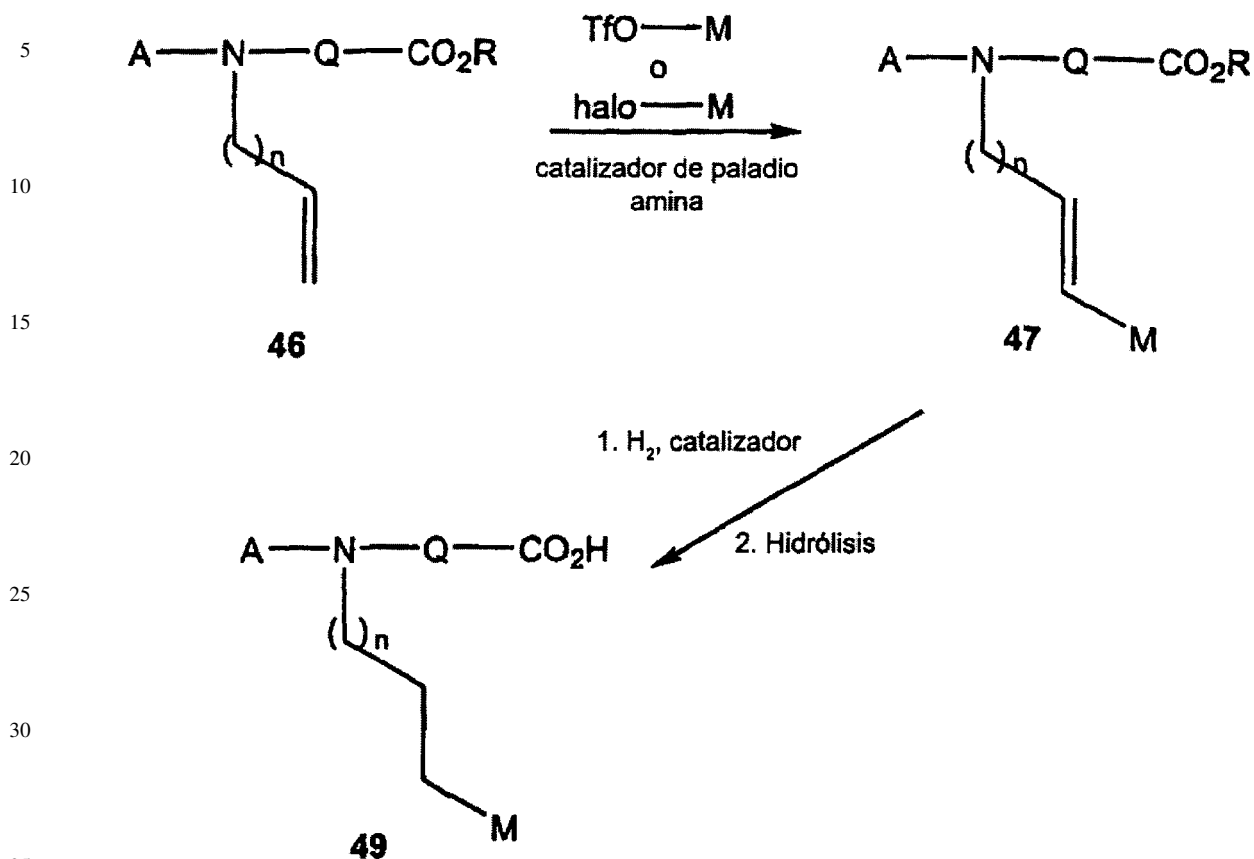
ES 2 303 341 T3

Esquema 5



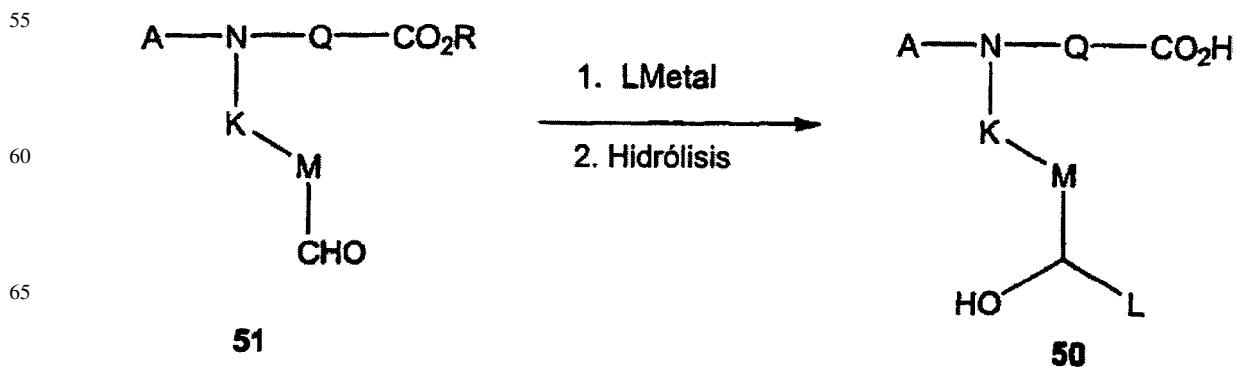
La descripción y uso de aldehídos útiles en el esquema 5 anterior pueden encontrarse en la sección de preparaciones.

Esquema 7



Como alternativa, en el esquema 8 se describe otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (en la que B es N y A, Q, K y M son tal como se describieron en el sumario y R es tal como se describió para los esquemas 1 y 2). Pueden prepararse compuestos de fórmula 51 tal como se describió en los esquemas 1 y 2 mediante alquilación de compuestos de fórmula 5 con un electrófilo de fórmula 2 que contiene la funcionalidad apropiada en el anillo M, para su posterior conversión en un aldehído. Por ejemplo, los electrófilos de fórmula 2 (esquema 2) pueden contener un alcohol protegido en el anillo, M, que, tras la alquilación, puede desprotegerse y oxidarse para dar el aldehído, usando reactivos conocidos por los expertos en la técnica, para generar compuestos de fórmula 51. Un procedimiento alternativo es alquilar con un electrófilo de fórmula 2 en la que M contiene un grupo vinilo. Tras la alquilación, la rotura oxidativa del doble enlace proporciona el aldehído de fórmula 51 deseado. La rotura oxidativa puede lograrse transformando el doble enlace en el 1,2-diol con tetróxido de osmio catalítico y N-metilmorfolina seguido por rotura oxidativa para dar el aldehído usando peryodato de sodio. Como alternativa, la rotura oxidativa mediante ozonólisis seguida por reducción usando reactivos tales como sulfuro de metilo, trifenilfosfina, zinc/ácido acético, o tiourea, generará el aldehído de fórmula 51 deseado. La adición de LMetal en el que LMetal representa cualquier reactivo organometálico tal como un organolitio o reactivo de Grignard en un disolvente aprótico tal como dietil éter o tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 80°C, seguido por hidrólisis del éster tal como se describió anteriormente, proporciona el compuesto de fórmula 50 deseado.

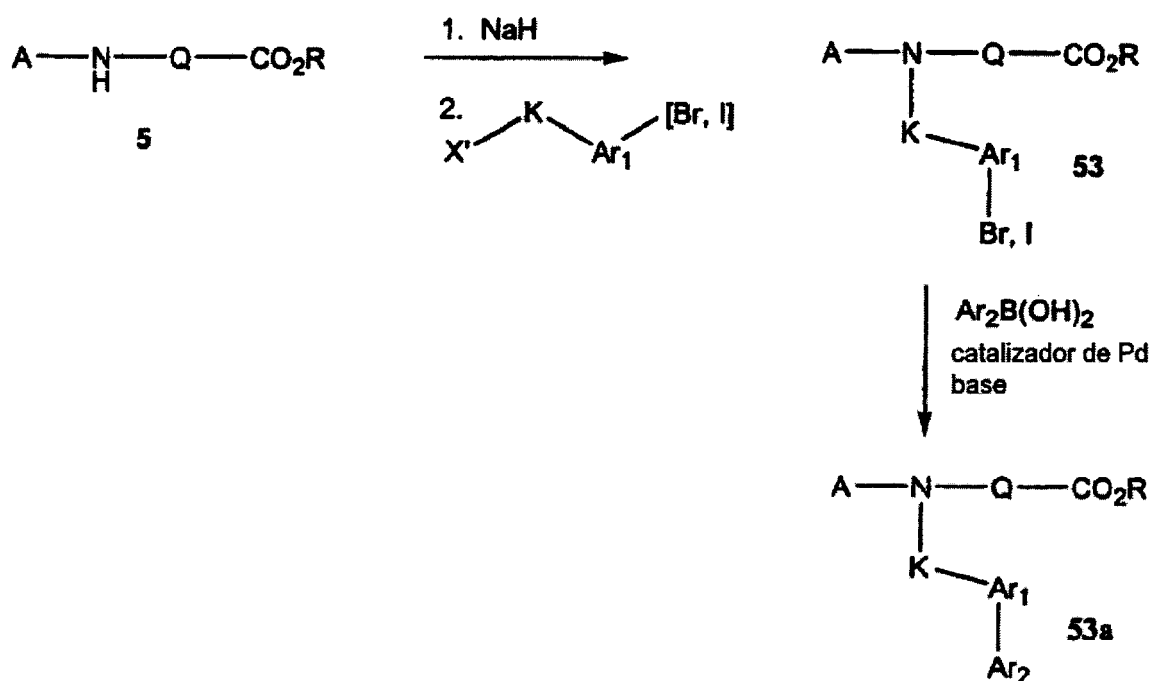
Esquema 8



ES 2 303 341 T3

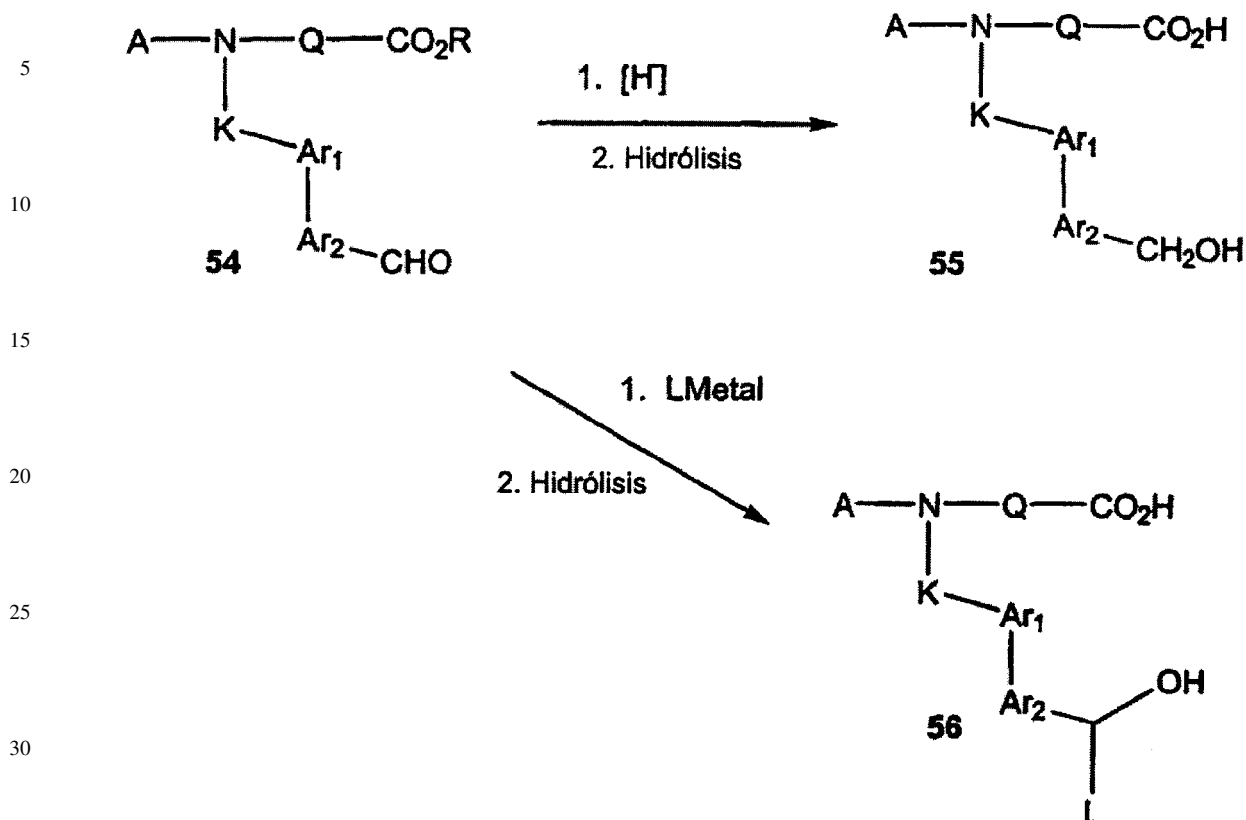
Como alternativa, en el esquema 9 se describe otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (en la que B es N y A, K y Q son tal como se describieron en el sumario). Se alquila la sulfonamida o amida de fórmula 5 apropiada usando las condiciones descritas en los esquemas 1 y 2 con un electrófilo que contiene un bromuro o yoduro aromático o un sistema de anillos que contiene un bromuro o yoduro de vinilo (Ar_1) proporcionando compuestos de fórmula 53. El acoplamiento de tipo Suzuki del compuesto de fórmula 53 con un ácido arilborónico (Ar_2) proporciona compuestos de fórmula 53a (para una revisión de la reacción de Suzuki véase A.R. Martin y Y. Yang en *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221). La reacción de acoplamiento se logra usando aproximadamente dos equivalentes de una base, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de talio, fosfato de potasio o metóxido de sodio, en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de paladio, tris(dibencilidena)paladio (0) o [1,4-bis(difenilfosfina)butano]paladio (0). La reacción puede realizarse en disolventes alcohólicos acuosos (metanol o etanol), tetrahidrofurano acuoso, acetona acuosa, glicol dimetil éter acuoso o benceno acuoso a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C. Cuando Ar_1 representa un anillo parcialmente saturado, si es apropiado, puede realizarse en este momento la reducción del anillo proporcionando un sistema de anillos saturado. Las condiciones para lograr esta transformación implican hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio o platino en un disolvente alcohólico (etanol o metanol) y/o acetato de etilo. La hidrólisis del éster de compuestos de fórmula 53a, si se desea, proporciona el ácido correspondiente. Los ácidos resultantes pueden contener grupos funcionales en cualquiera de los sistemas de anillos (Ar_1 o Ar_2) que pueden modificarse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. En el esquema 10 se muestran ejemplos de tales modificaciones.

Esquema 9



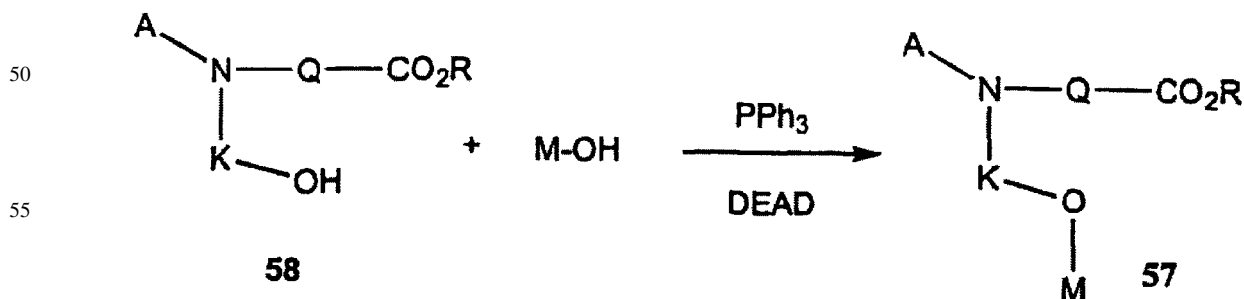
Pueden prepararse compuestos de fórmula 54 que contienen un grupo funcional aldehído usando procedimientos descritos en los esquemas 8 y 9. Según el esquema 10, el tratamiento del compuesto de fórmula 54 con un reactivo organometálico apropiado (LMetal), tal como un organolitio o reactivo de Grignard, en un disolvente aprótico tal como dietil éter o tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 80°C, seguido por hidrólisis del éster, proporciona compuestos de fórmula 56 (en la que B es N y A, Q y K son tal como se describieron en el sumario y Ar_1 y Ar_2 son tal como se escribieron en el esquema 9). Como alternativa, la reducción del aldehído seguido por la hidrólisis proporciona compuestos de fórmula 55.

Esquema 10



35 Como alternativa, en el esquema 11 se describe otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (es decir, compuestos de fórmula 57 en la que B es N y A, K y Q son tal como se describieron en el sumario y R es tal como se describió en los esquemas 1 y 2 y en consecuencia los ácidos correspondientes). Puede prepararse el alcohol de partida de fórmula 58 usando los procedimientos descritos en los esquemas 1 y 2. Se acopla el producto intermedio 58 con una variedad de alcoholes arílicos (M representa un anillo aromático) usando condiciones de Mitsunobu (para una revisión véase O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1, 1981). Normalmente se logra el acoplamiento mediante la adición de un agente de acoplamiento tal como trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo en disolventes inertes tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C. Si se desea, la hidrólisis posterior da el ácido correspondiente.

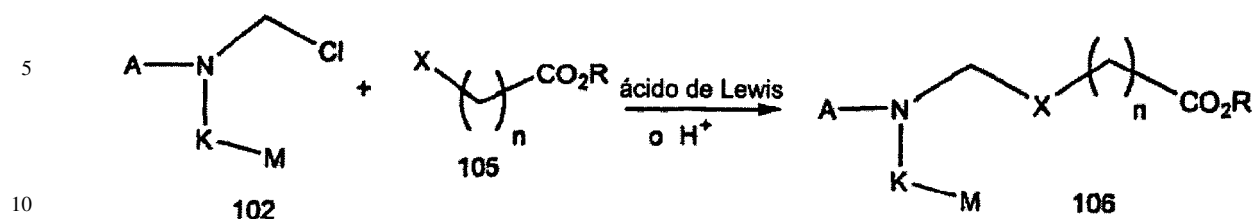
Esquema 11



60 Como alternativa, en el esquema 12 se describe otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (es decir, compuestos de fórmula 106 en la que B es N y A, K y M son tal como se describieron en el sumario y R es tal como se describió en los esquemas 1 y 2 y en consecuencia, los ácidos correspondientes). Se añade un compuesto de fórmula 102 a un compuesto de fórmula 105 (en la que X es un anillo aromático tal como un anillo benceno o un anillo tiofeno) en presencia de un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Si se desea, puede convertirse el éster de fórmula 106 en el ácido correspondiente mediante hidrólisis o desprotección.

65

Esquema 12



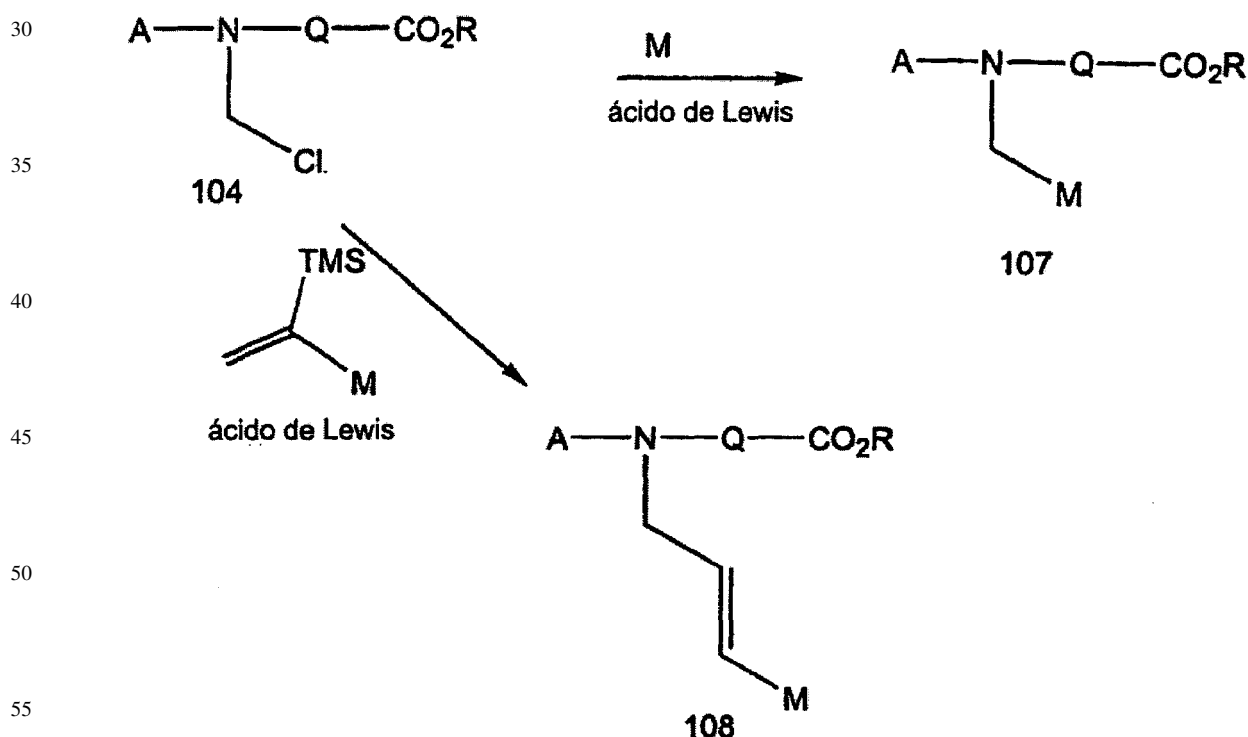
15

20

25

Como alternativa, en el esquema 13 se describe otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (es decir, compuestos de fórmula 107 ó 108 en la que B es N y A y Q son tal como se describieron en el sumario y en consecuencia, los ácidos correspondientes). Se tratan compuestos de clorometilo de fórmula 104 con el sistema de anillos aromático sustituido apropiado, M, tal como 4-etoxibenceno o tiofeno en presencia de un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio o un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en un disolvente aprótico tal como cloroformo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C proporcionando el compuesto de fórmula 107 que posteriormente puede hidrolizarse o desprotegerse tal como se describió anteriormente proporcionando el ácido correspondiente. Como alternativa, pueden tratarse compuestos de clorometilo de fórmula 104 con un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio y un silano de vinilo sustituido de manera apropiada en un disolvente aprótico tal como cloruro de metileno a una temperatura de aproximadamente -50°C a aproximadamente 50°C dando compuestos de fórmula 108 que posteriormente pueden hidrolizarse o desprotegerse tal como se describió anteriormente proporcionando el ácido correspondiente. Si se desea, la reducción del doble enlace puede lograrse usando las condiciones descritas en el esquema 7.

Esquema 13

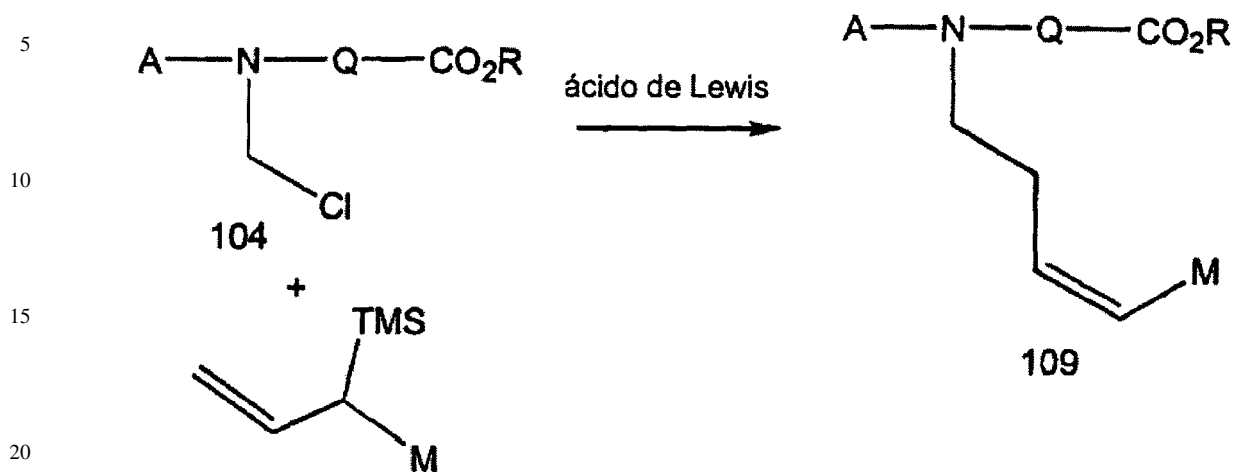


60

65

Como alternativa, en el esquema 14 se describe otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (es decir, compuestos de fórmula 109, en la que B es N y A, Q, R y M son tal como se describieron anteriormente, y en consecuencia, los ácidos correspondientes). Se tratan compuestos de clorometilo de fórmula 104 con un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio y un silano de alilo sustituido de manera apropiada en un disolvente aprótico tal como cloroformo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C dando compuestos de fórmula 109 que posteriormente pueden hidrolizarse o desprotegerse tal como se describieron anteriormente.

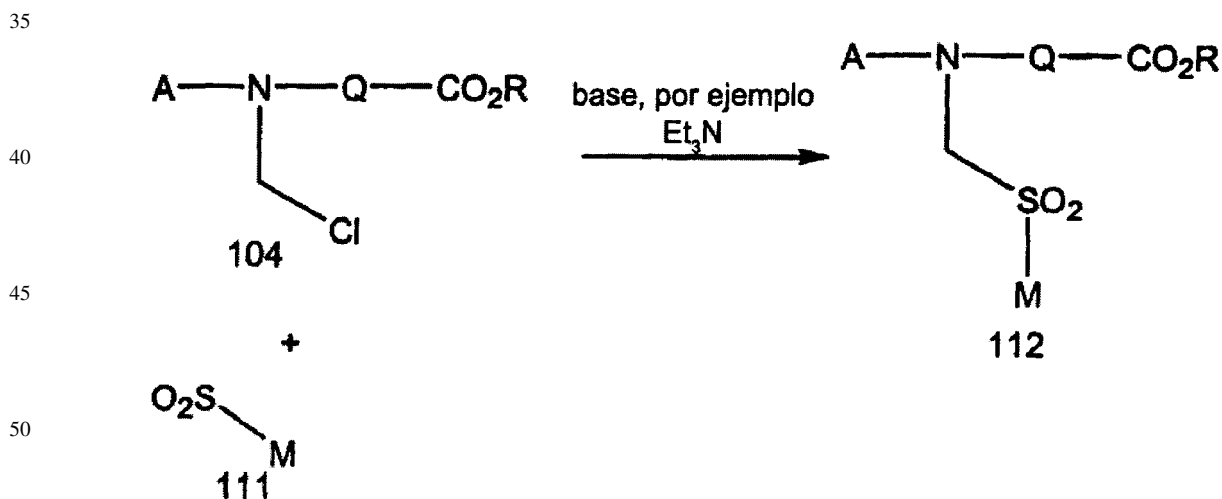
Esquema 14



25 Como alternativa, en el esquema 15 se describe otro procedimiento de preparación de ciertos compuestos de fórmula I (es decir, compuestos de fórmula 112, en la que B es N y A, Q, R y M son tal como se describieron anteriormente, y en consecuencia, los ácidos correspondientes). Se tratan compuestos de clorometilo de fórmula 104 con un ácido sulfínico de fórmula 111 en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente aprótico tal como cloroformo a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 50°C dando compuestos de fórmula 112 que posteriormente pueden hidrolizarse o desprotegerse tal como se describió anteriormente proporcionando el ácido correspondiente.

30

Esquema 15

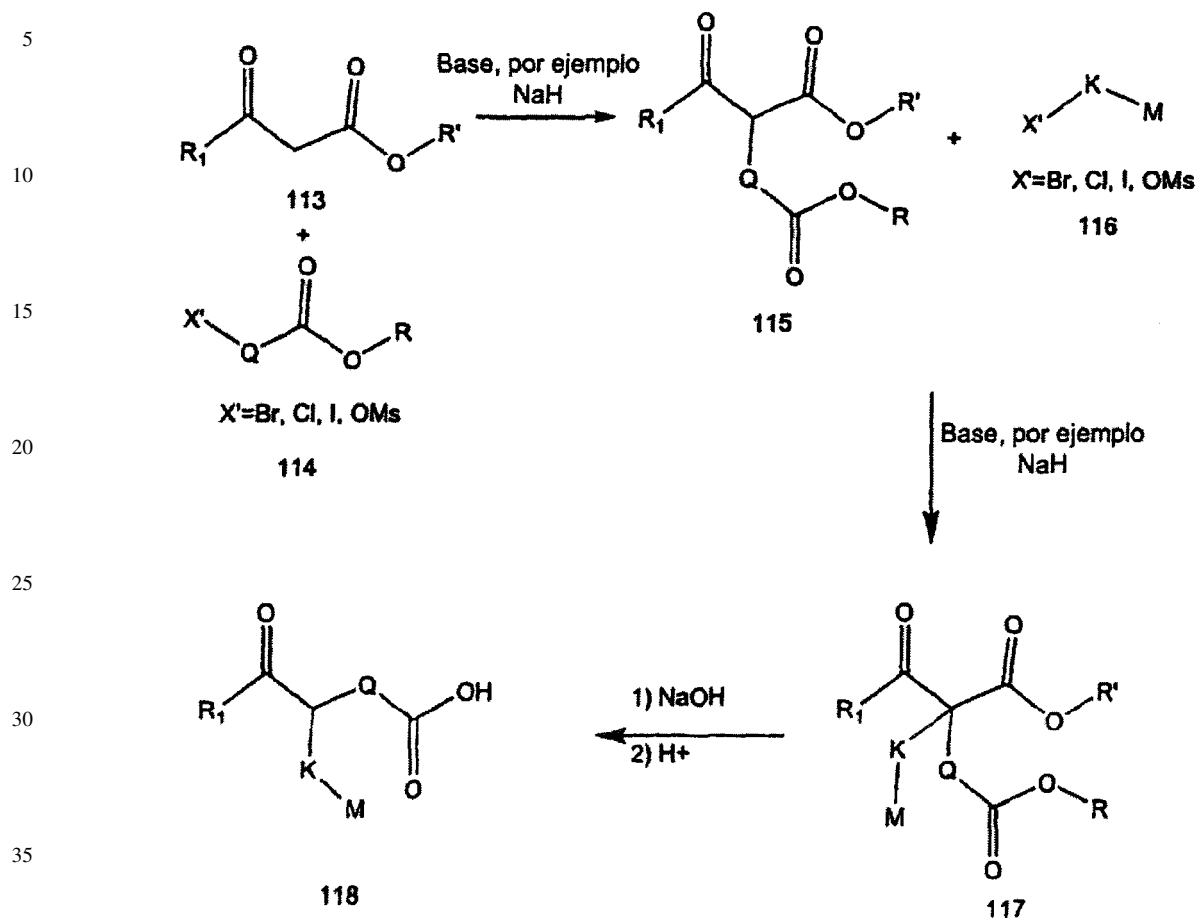


55 Pueden prepararse compuestos de fórmula I (en la que B es C(H) y Q, M y K son tal como se describieron en el sumario, R' es un grupo alquilo de cadena pequeña, y R¹ representa los grupos alquilo en A tal como se describió en el sumario) según el esquema 16. Se alquilan secuencialmente beta-cetoésteres de fórmula 113 con compuestos de fórmula 114 seguido por alquilación de compuestos de fórmula 116 dando compuestos de fórmula 117 (J. Med. Chem. 26, 1993, págs. 335-41). Pueden llevarse a cabo alquilaciones en un disolvente adecuado como DMF, THF, éter o benceno usando una base apropiada tal como hidruro de sodio, LDA o carbonato de potasio a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 80°C. Se hidrolizan los cetoésteres disustituídos de fórmula 117 resultantes y se descarboxilan dando el compuesto de fórmula 118 correspondiente usando una base acuosa tal como hidróxido de sodio para hidrolizar el éster, seguido por una extinción ácida tal como ácido clorhídrico acuoso para realizar la descarboxilación.

60

65

Esquema 16



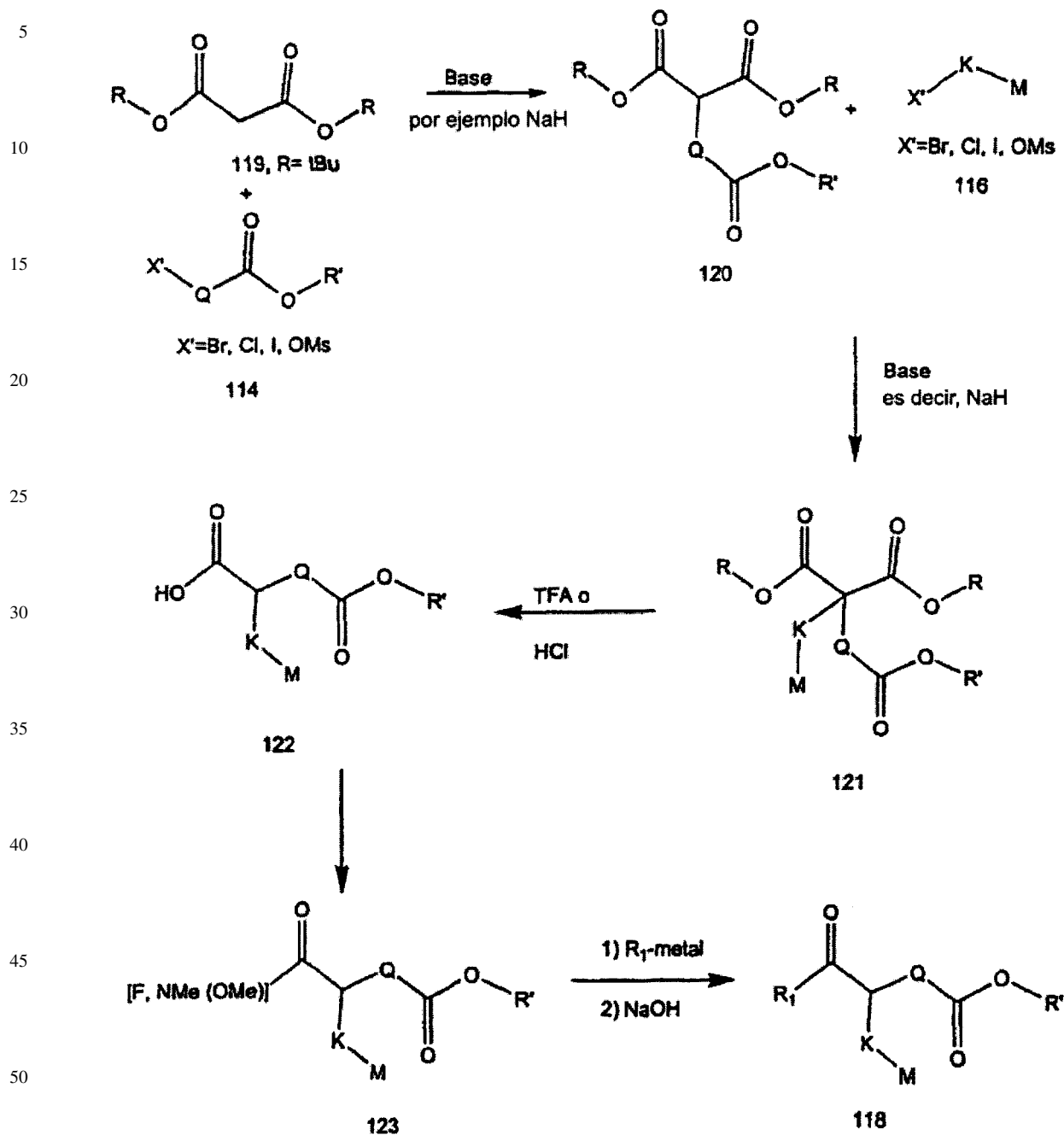
40 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula I (en la que B es C(H) y Q, M y K son tal como se describieron en el sumario, R' es tal como se describió anteriormente, y R¹ representa los grupos alquilo en A tal como se describió en el sumario) según el esquema 17. La alquilación secuencial de un derivado de malonato de fórmula 119 proporciona la especie dialquilada de fórmula 121. La desprotección del grupo éster mediante tratamiento con un ácido fuerte tal como TFA o HCl en etanol a una temperatura de aproximadamente -20°C a aproximadamente 50°C conduce al producto descarboxilado de fórmula 122. La conversión del ácido para dar un cloruro de ácido usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un disolvente aprótico a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C o para dar una amida de Weinreb usando metoximetilamina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como DCC o DEC en un disolvente aprótico a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente 50°C proporciona compuestos de fórmula 123. Los compuestos de fórmula 123 son sustratos adecuados para la adición de diversas especies organometálicas (por ejemplo, reactivos de Grignard, reactivos de organo-cadmio) que tras la hidrólisis del éster terminal proporcionan los compuestos ceto-ácidos de fórmula 118.

55 Como alternativa pueden prepararse compuestos de fórmula 118 usando procedimientos descritos anteriormente (por ejemplo véanse los esquemas 7, 8, 9, 10 y 11) en la que una o ambas cadenas laterales se funcionalizan adicionalmente tras la fijación.

60

65

Esquema 17



55 **Preparaciones**

Aminas, amidas y sulfonamidas

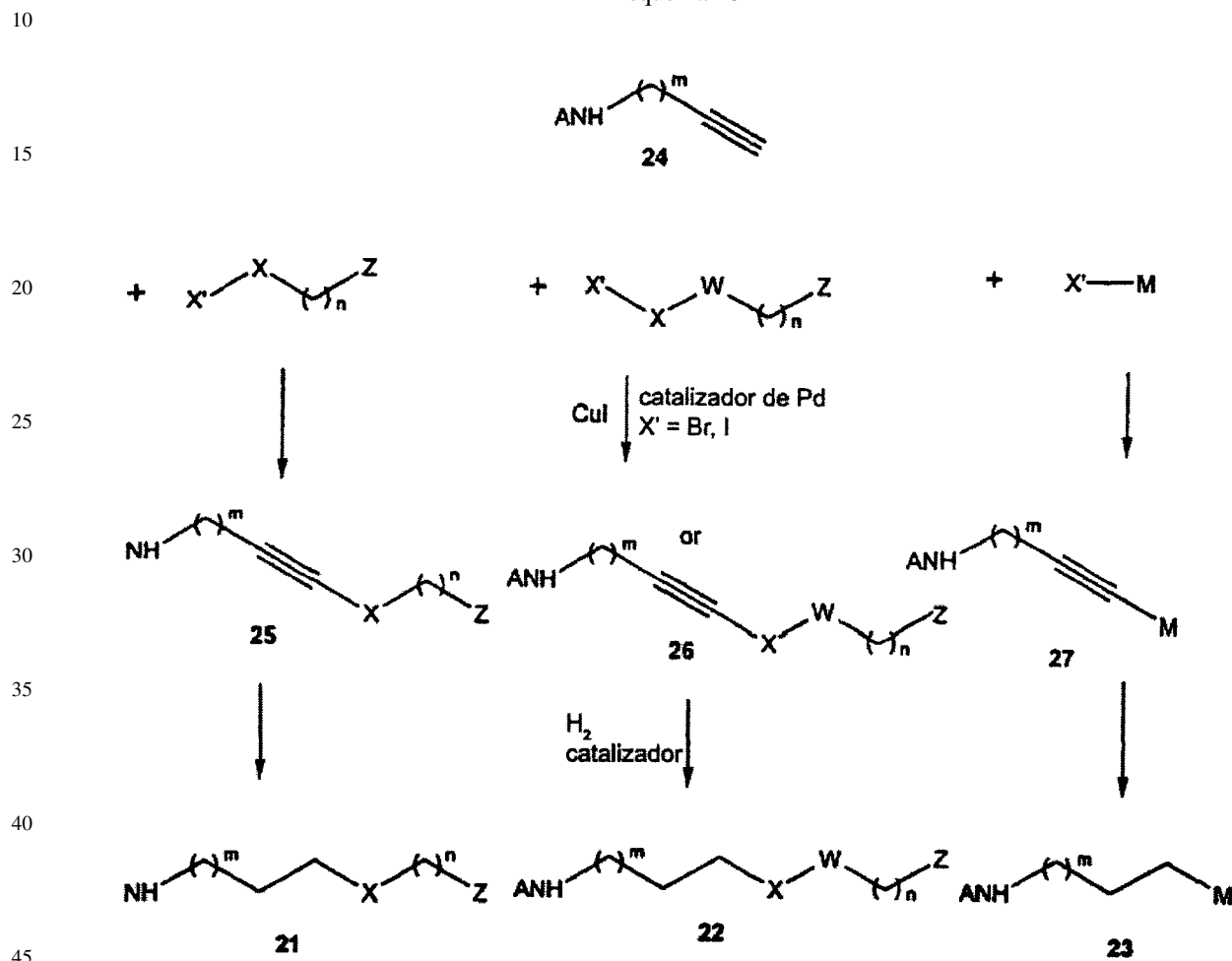
60 Ciertas aminas descritas por las fórmulas 21, 22 y 23 (en las que W y Z son tal como se describieron en el sumario y X y M son sistemas de anillos aromáticos o saturados) pueden prepararse según el esquema 18. Se preparan alquilaminas de fórmula 25, 26 y 27 mediante acoplamiento de una alquil-sulfonamida o amida de fórmula 24 a un haluro aromático o de vinilo, preferiblemente un bromuro o yoduro aromático o de vinilo (en el que W y Z son tal como se definieron anteriormente y en el que X y M representa un anillo aromático o un sistema de anillos parcialmente saturado). El acoplamiento se logra normalmente en presencia de yoduro de cobre, un catalizador de paladio, tal como cloruro de paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio o tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), y una amina tal como trietilamina, diisopropilamina o butilamina en un disolvente aprótico tal como acetonitrilo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. Los alquinos de fórmula 25, 26 y 27 resultantes pueden convertirse

65

ES 2 303 341 T3

en los alcanos de fórmula 21, 22 o 23 correspondientes, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio o platino y en disolventes tales como metanol, etanol y/o acetato de etilo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C. Como alternativa, puede convertirse el alquino en el *cis*-alqueno usando el catalizador de Lindlar (Pd-CaCO₃-PbO). En el caso en el que M representa un sistema de anillos parcialmente saturado, la hidrogenación convertirá M en un sistema de anillos totalmente saturado. La alquilación y desprotección tal como se describieron en los esquemas 1 y 2 proporciona los compuestos de fórmula I correspondientes.

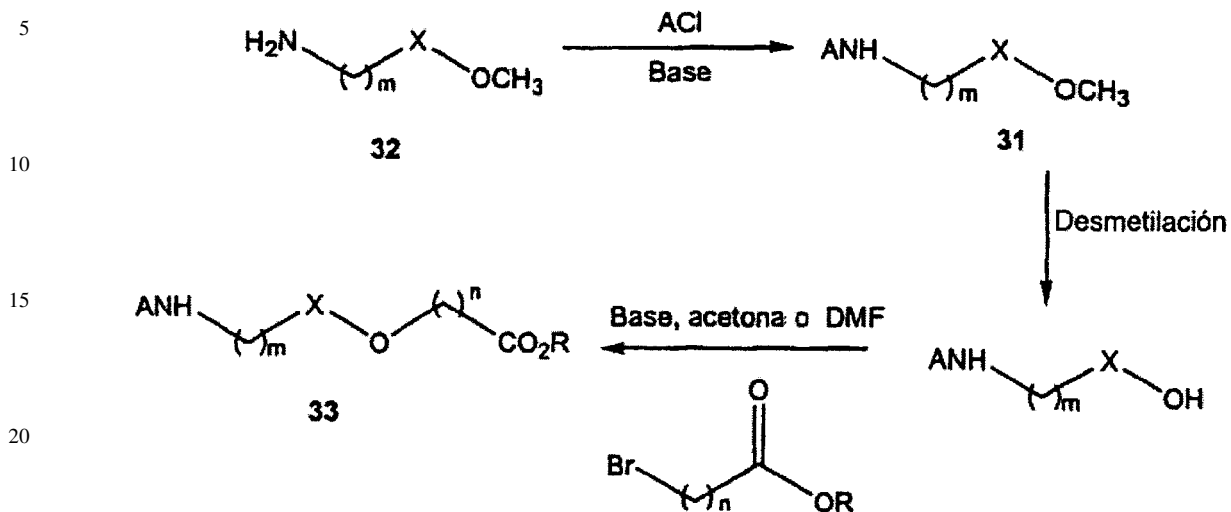
Esquema 18



Según el esquema 19 pueden prepararse compuestos de fórmula 33 (en la que A y X son tal como se describieron en el sumario) a partir de una amina de fórmula 32 adecuada (por ejemplo, metoxiarilalquilamina). Las aminas de fórmula 32 están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, véase el esquema 4) y se convierten en sulfonamidas o amidas de fórmula 31 usando procedimientos, por ejemplo, descritos en el esquema 3 y 4. Se desprotege el éster metílico aromático de fórmula 31 resultante con reactivos tales como tribromuro de boro, clorhidrato de piridinio, bromuro de hidrógeno/ácido acético, u otros reactivos tal como se describe en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991. La alquilación con un éster bromoalquílico usando una base débil tal como carbonato de potasio en un disolvente aprótico tal como dimetilformamida o acetona a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C genera la amida o sulfonamida de fórmula 33 deseada.

ES 2 303 341 T3

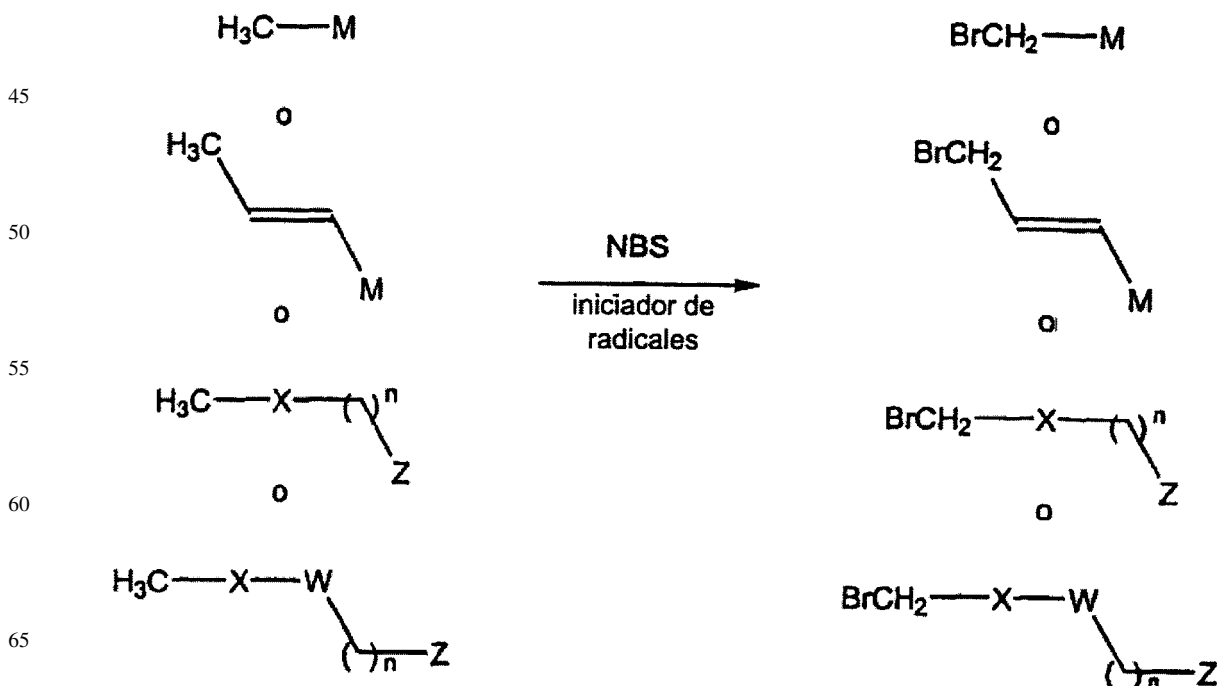
Esquema 19



Agentes de alquilación

Existen numerosos procedimientos para la síntesis de los agentes de alquilación deseados usados en los procedimientos anteriores y se conocen por los expertos en la técnica (véase "The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond", Ed. S. Patai, J. Wiley, Nueva York, 1973 y "The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides", Eds. S. Patai y Z. Rappaport, J. Wiley, Nueva York, 1983). En los esquemas 20-26 se muestran algunos ejemplos. Tal como se muestra en el esquema 20, pueden convertirse sustratos de toliolo o alílicos mediante halogenación en bromuros benéficos o alílicos (en los que M, X, W y Z son tal como se describieron en el sumario). Esta reacción se realiza normalmente con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de un iniciador de radicales tal como AIBN o un peróxido, preferiblemente peróxido de benzoílo. Como alternativa, puede iniciarse la reacción con luz. La reacción se realiza en un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono o cloroformo a una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C.

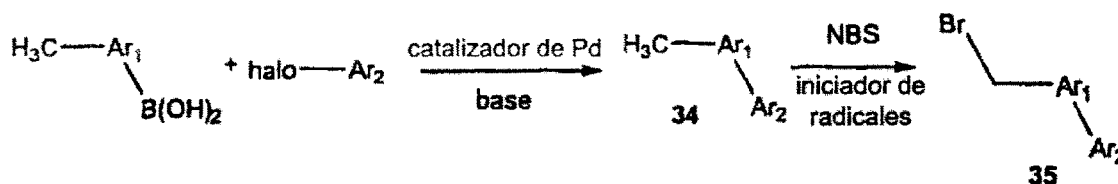
Esquema 20



ES 2 303 341 T3

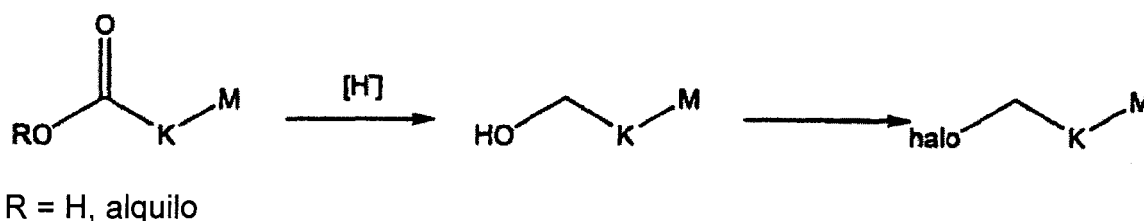
El esquema 21 demuestra la síntesis de agentes de alquilación útiles para la preparación de compuestos de fórmula I en la que M representa un grupo cíclico de biarilo o arilo. El acoplamiento de tipo Suzuki con un yoduro o bromuro de arilo o un sistema de anillos que contiene un bromuro o yoduro de vinilo (Ar_2) con un ácido metilarilborónico (Ar_1) usando las condiciones descritas en el esquema 9 proporciona compuestos de fórmula 34. En el caso en el que se usa un bromuro o yoduro de vinilo, pueden reducirse compuestos de fórmula 34 para generar un anillo totalmente saturado. La reducción se logra mediante hidrogenación en presencia de catalizadores de paladio o platino normalmente en disolventes próticos (metanol o etanol), tetrahidrofurano o acetato de etilo. La halogenación del grupo metilo usando reactivos y condiciones descritos en el esquema 20 proporciona agentes de alquilación de fórmula 35.

Esquema 21



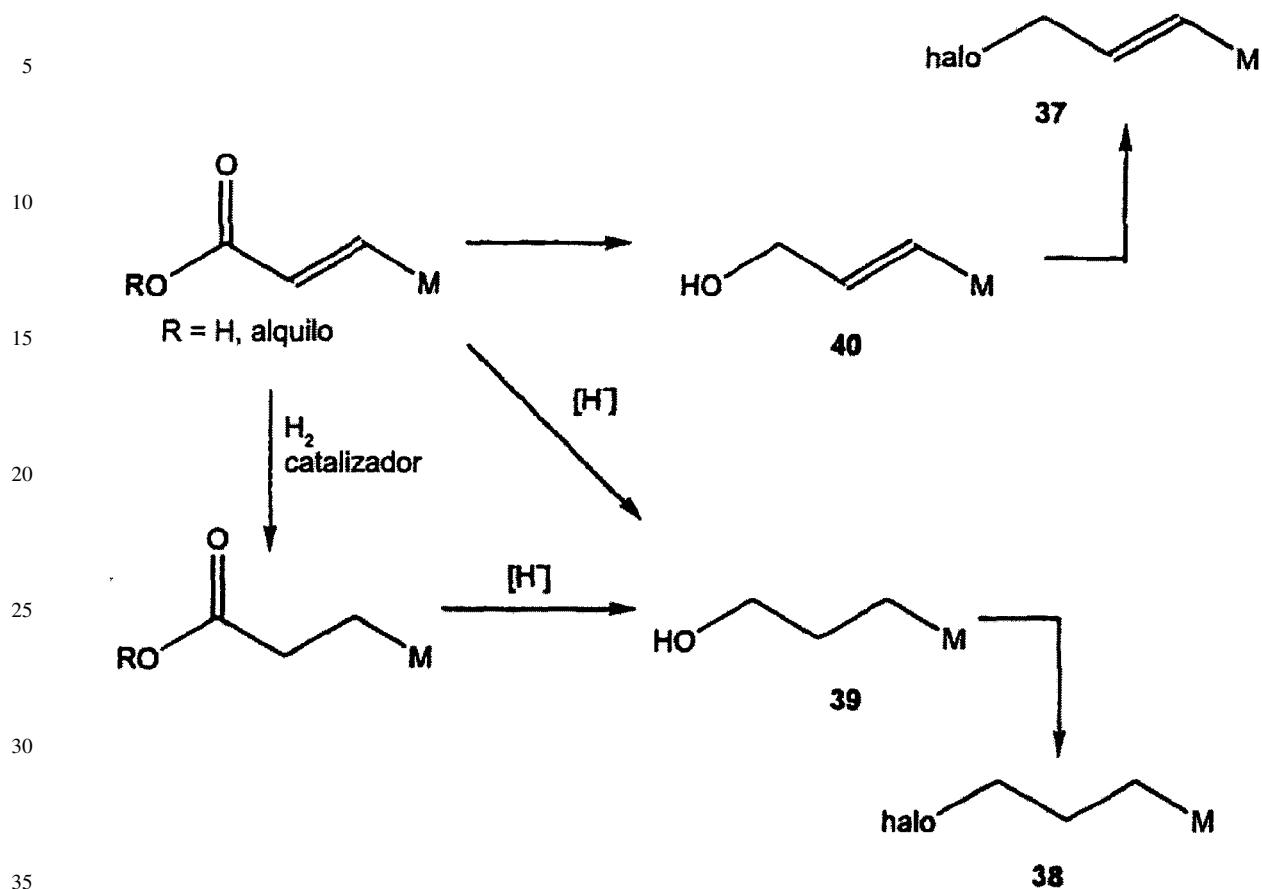
Otro procedimiento común para tener acceso a haluros de alquilo es mediante halogenación de un alcohol o un derivado de alcohol. Se obtienen alcoholes a partir de fuentes comerciales o pueden prepararse usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en el esquema 22, se reduce un ácido o éster carboxílico para dar el alcohol usando reactivos tales como borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, complejo de borano-tetrahidrofurano, complejo de borano-sulfuro de metilo, etc. Los cloruros de alquilo correspondientes se preparan normalmente a partir de los alcoholes con reactivos tales como cloruro de hidrógeno, cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclorigenato de fósforo o trifenilfosfina/tetracloruro de carbono. Para la preparación de bromuros de alquilo, se trata comúnmente el alcohol con reactivos tales como bromuro de hidrógeno, tribromuro de fósforo, trifenilfosfina/bromo, o carbonildiimidazol/bromuro de alilo (Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189). Para tener acceso a yoduros de alquilo, normalmente se hace reaccionar el alcohol con reactivos tales como trifenilfosfina/yodo/imidazol o yoduro de hidrógeno. Pueden convertirse cloruros de alquilo en bromuros de alquilo o yoduros de alquilo más reactivos mediante tratamiento con una sal inorgánica tal como bromuro de sodio, bromuro de litio, yoduro de sodio o yoduro de potasio en disolventes tales como acetona o metil etil cetona. También pueden usarse sulfonatos de alquilo como electrófilos o pueden convertirse en haluros de alquilo. Los sulfonatos se preparan a partir del alcohol usando una base débil tal como trietilamina o piridina y un cloruro de sulfonilo en un disolvente inerte tal como cloruro de metileno o dietil éter. La conversión en el haluro se logra mediante tratamiento con un haluro inorgánico (yoduro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio, cloruro de litio, bromuro de litio, etc) o un haluro de tetrabutilamonio.

Esquema 22



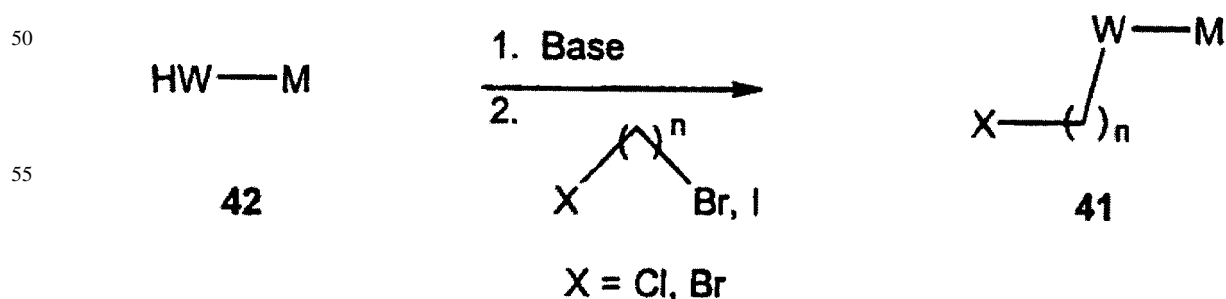
Los ácidos o ésteres cinámicos están comúnmente disponibles de fuentes comerciales y pueden convertirse en agentes de alquilación de fórmula 37 ó 38 tal como sigue (véase el esquema 23). Se reducen los derivados de ácido o éster cinámico mediante hidrogenación en presencia de catalizadores de paladio o platino normalmente en disolventes próticos (por ejemplo, metanol o etanol), tetrahidrofurano o acetato de etilo. La reducción y conversión en el haluro o sulfonato de alquilo tal como se describe en el esquema 22 proporciona compuestos de fórmula 38. Cuando sea apropiado, se convierten los ácidos o ésteres cinámicos directamente en alcoholes de fórmula 39 mediante tratamiento con reactivos tales como hidruro de litio y aluminio en disolventes inertes tales como tetrahidrofurano y dietil éter. Como alternativa, el ácido o éster cinámico puede reducirse para dar el alcohol alílico de fórmula 40 usando reactivos tales como hidruro de litio y aluminio/cloruro de aluminio, hidruro de diisobutilaluminio o borohidruro de litio. La conversión para dar el haluro o sulfonato alílico tal como se describe en el esquema 22 proporciona reactivos de fórmula 37.

Esquema 23



En el esquema 24 se describe la preparación de agentes de alquilación de fórmula 41 (en la que W y M son tal como se describieron en el sumario anteriormente). Se alquilan compuestos de fórmula 42 con una variedad de bases cuya elección depende de la naturaleza de W y M. Algunas bases preferidas son hidróxido de sodio, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y terc-butóxido de potasio, etc. El tratamiento del anión resultante con una variedad de dihaluros de alquilo genera los agentes de alquilación de fórmula 41 deseados. Para la preparación de compuestos en los que W representa un oxígeno y M es un anillo aromático, las condiciones preferidas implican la formación del anión alcóxido con hidróxido de sodio seguido por la adición de un dihaloalcano, por ejemplo dibromoalcano. La reacción se realiza normalmente en agua a de aproximadamente 75°C a aproximadamente 125°C.

Esquema 24



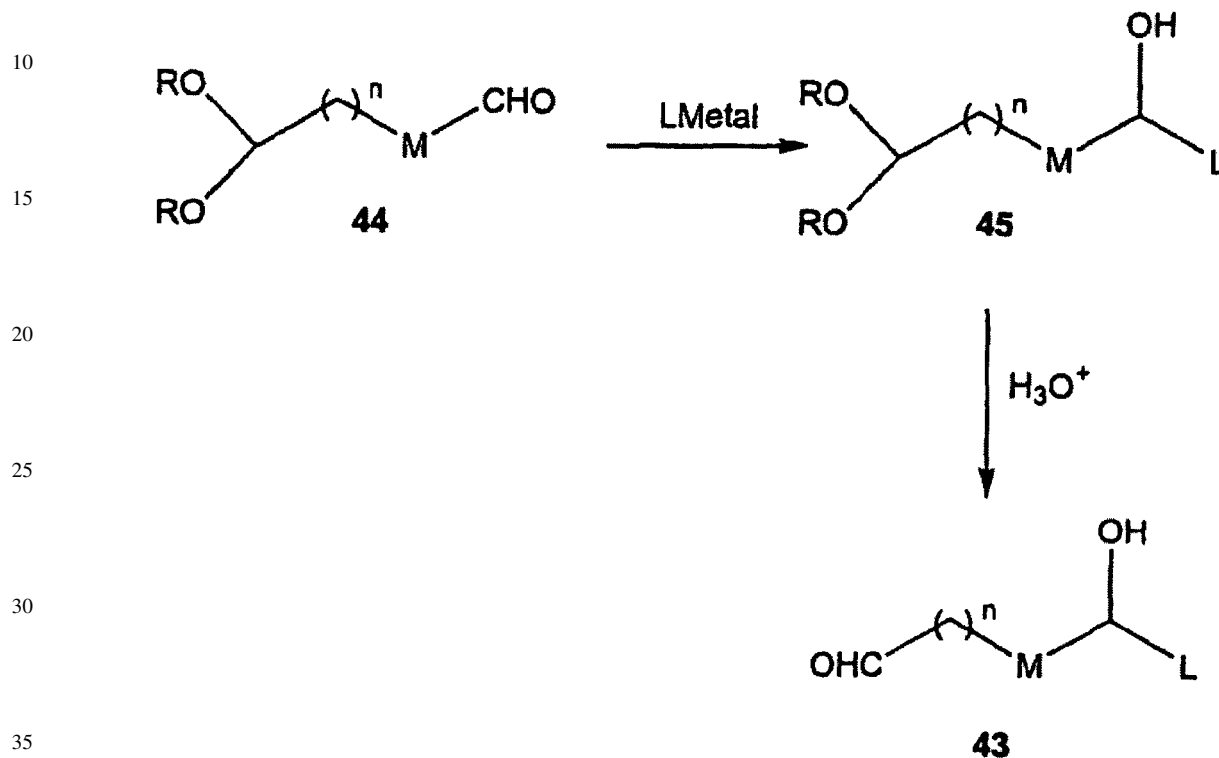
Los aldehídos útiles para la química descrita en el esquema 5 están disponibles de fuentes comerciales o pueden prepararse a partir de productos intermedios disponibles usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. El esquema 25 demuestra un procedimiento a modo de ejemplo usado para preparar hidroxialdehídos de fórmula 43 (en la que M en el esquema 5 contiene un grupo arilo sustituido con hidroxilo). El tratamiento de un dialdehído, en el que uno de los aldehídos está protegido como un acetal de fórmula 44 (en la que los grupos O son sustituyentes convencionales usados en un grupo protector acetal), con un reactivo organometálico (LMetal), preferiblemente un organolitio o reactivo de Grignard, en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano o dietil éter, proporciona

ES 2 303 341 T3

compuestos de fórmula 45. La hidrólisis posterior del acetal en condiciones ácidas suaves, por ejemplo cloruro de hidrógeno diluido, resina Amberlyst-15, gel de sílice u otros reactivos tal como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis", segunda edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 proporciona los hidroxialdehídos de fórmula 43 deseados.

5

Esquema 25

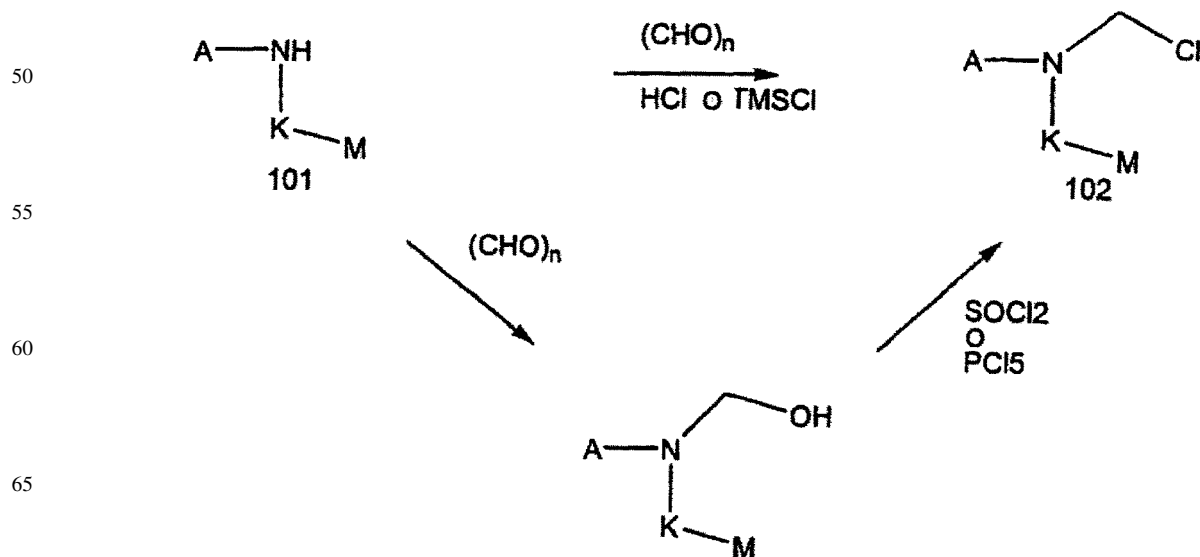


Productos intermedios de clorometilo

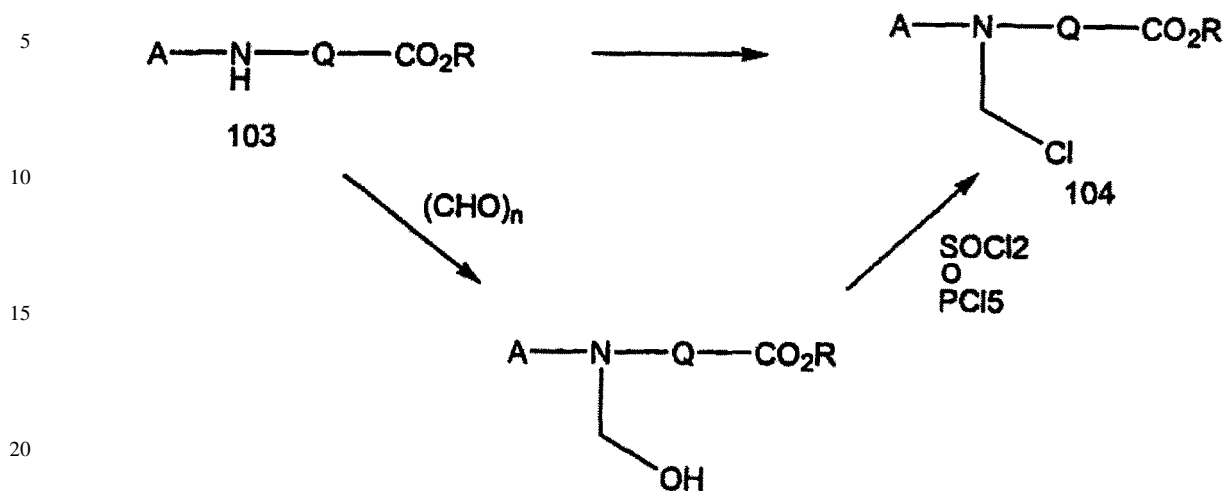
40 Pueden prepararse compuestos intermedios de clorometilo tal como se describe en los esquemas 26 y 27. En general, se trata la sulfonamida o carboxamida de fórmula 101 ó 103 apropiada con un equivalente de formaldehído tal como paraformaldehído en un disolvente orgánico inerte tal como cloruro de metileno o cloroformo con un catalizador adecuado tal como HCl, cloruro de cinc o cloruro de trimetilsililo a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C dando los derivados de clorometilo de fórmula 102 y 104, respectivamente.

45

Esquema 26



Esquema 27



25 Algunos de los procedimientos de preparación útiles para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento pueden requerir la protección de una funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria, amina secundaria, carboxilo en precursores de fórmula I). La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los procedimientos de preparación. La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. El uso de tales procedimientos de protección/desprotección también está dentro de la experiencia en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

35 Los materiales de partida y reactivos para los compuestos descritos anteriormente también están fácilmente disponibles o pueden sintetizarse fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos convencionales de síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos de los compuestos usados en el presente documento están relacionados con, o se derivan de compuestos encontrados en la naturaleza, en los que existe un gran interés científico y necesidad comercial, y en consecuencia muchos de tales compuestos están disponibles comercialmente o se notifican en la bibliografía o se preparan fácilmente a partir de otras sustancias comúnmente disponibles mediante procedimientos que se notifican en la bibliografía. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, prostaglandinas.

40 Algunos de los compuestos de esta invención tienen átomos de carbono asimétricos y por tanto son enantiómeros o diastereómeros. Pueden separarse mezclas diastereoméricas en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos conocidos en sí mismos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Pueden separarse enantiómeros convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales para dar los correspondientes enantiómeros puros. Todos de tales isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran parte de esta invención.

50 Muchos de los compuestos de esta invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos de los compuestos de esta invención son básicos y forman una sal con un anión farmacéuticamente aceptable. Todas de tales sales están dentro del alcance de esta invención y pueden prepararse mediante procedimientos convencionales. Por ejemplo, pueden prepararse poniendo en contacto simplemente las entidades ácida y básica, habitualmente en una proporción estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o bien parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan mediante filtración, mediante precipitación con un no disolvente seguido por filtración, mediante evaporación del disolvente o bien, en el caso de disoluciones acuosas, mediante liofilización, según sea apropiado.

60 Además, cuando los compuestos de esta invención forman hidratos o solvatos, también están dentro del alcance de la invención.

65 Los compuestos de esta invención están todos adaptados a un uso terapéutico como agentes que estimulan la formación ósea y aumentan la masa ósea y previenen la pérdida de masa ósea en mamíferos, particularmente seres humanos. Dado que la formación ósea está estrechamente relacionada con el desarrollo de osteoporosis y trastornos relacionados con los huesos, estos compuestos, en virtud de su acción sobre el hueso, previenen, detienen y/o remiten la osteoporosis.

ES 2 303 341 T3

La utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes médicos en el tratamiento de afecciones que se presentan con baja masa ósea (por ejemplo, osteoporosis) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, particularmente mujeres) se demuestra mediante la actividad de los compuestos de esta invención en el ensayo *in vivo*, el ensayo de unión al receptor selectivo EP₂, el ensayo del AMP cíclico y el ensayo de consolidación de fracturas (todos los cuales se describen a continuación). Tales ensayos también proporcionan un medio mediante el cual pueden compararse las actividades de los compuestos de esta invención entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

10 *Ensayo in vivo*

La actividad de los agentes óseos anabólicos en la estimulación de la formación ósea y el aumento de la masa ósea puede someterse a prueba en ratas macho o hembra intactas, ratas macho (orquidectomía) o hembras (ovariectomía) deficientes en hormona sexual.

Pueden usarse ratas macho o hembra a diferentes edades (tales como 3 meses de edad) en el estudio. Las ratas están intactas o bien castradas (sometidas a ovariectomía u orquidectomía), y se les inyecta por vía subcutánea o con sonda nasogástrica agonistas de EP₂ a diferentes dosis (tales como 1 mg/kg/día, 3 mg/kg/día ó 10 mg/kg/día) durante 30 días. En las ratas castradas, el tratamiento se inicia al día siguiente tras la cirugía (con el fin de prevenir la pérdida de masa ósea) o en el momento en el que ya se ha producido pérdida de masa ósea (con el fin de restaurar la masa ósea). Durante el estudio, a todas las ratas se les permitió libre acceso a agua y a una dieta comercial granulada (dieta de roedores Teklad n° 8064, Harlan Teklad, Madison, WI) que contenía calcio al 1,46%, fósforo al 0,99% y 4,96 UI/g de vit. D₃. A todas las ratas se les administran inyecciones subcutáneas de 10 mg/kg de calceína en los días 12 y 2 antes del sacrificio. Se sacrifican las ratas. Se determinaron los siguientes criterios de valoración:

25 *Mediciones de minerales del hueso femoral*

Se extrae el fémur derecho de cada rata en la autopsia y se explora usando absorciometría de rayos x de energía dual (DXA, QDR 1000/W. Hologic Inc., Waltham, MA) equipada con el programa "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA). El tamaño del campo de exploración es de 5,08 cm x 1,902 cm, la resolución es de 0,0254 cm x 0,0127 cm y la velocidad de exploración es de 7,25 mm/segundo. Se analizan las imágenes de exploración femoral y se determinan el área del hueso, el contenido mineral óseo (CMO) y la densidad mineral ósea (DMO) del fémur completo (FC), las metáfisis femorales distales (MFD), la diáfasis femoral (DF) y el fémur proximal (FP).

35 *Análisis histomorfométricos del hueso de la tibia*

Se extirpa la tibia derecha en la autopsia, se libera del músculo mediante disección y se corta en tres partes. La tibia proximal y la diáfasis tibial se fijan en etanol al 70%, se deshidratan en concentraciones graduadas de etanol, se elimina la grasa en acetona, luego se embeben en metacrilato de metilo (Eastman Organic Chemicals, Rochester, NY).

Se cortan secciones frontales de metáfisis tibiales proximales a 4 y 10 μ m de espesor usando un micrótopo Polycut S de Reichert-Jung. Se tiñen las secciones de 4 μ m con tinción tricrómica de Masson modificada mientras que las secciones de 10 μ m se mantuvieron sin teñir. Se usan una sección de 4 μ m y una de 10 μ m de cada rata para la histomorfometría del hueso esponjoso.

Se cortan secciones transversales de la diáfasis tibial a 10 μ m de espesor usando un micrótopo Polycut S de Reichert-Jung. Estas secciones se usan para el análisis histomorfométrico del hueso cortical.

50 *Histomorfometría del hueso esponjoso*

Se usa un sistema de histomorfometría Bioquant OS/2 (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN) para las mediciones histomorfométricas estáticas y dinámicas de la parte esponjosa secundaria de las metáfisis tibiales proximales entre 1,2 mm y 3,6 mm distal con respecto a la unión placa de crecimiento-epífisis. Es necesario omitir los primeros 1,2 mm de la región de la metáfisis tibial con el fin de restringir las mediciones a la parte esponjosa secundaria. Se usan las secciones de 4 μ m para determinar índices relacionados con el volumen óseo, estructura ósea y resorción ósea, mientras que se usan las secciones de 10 μ m para determinar índices relacionados con la formación ósea y el recambio óseo.

60 *I) Mediciones y cálculos relacionados con el volumen y estructura del hueso trabecular*

(1) Área de metáfisis total (TV, mm²): área de metáfisis entre 1,2 mm y 3,6 mm distal respecto a la unión placa de crecimiento-epífisis. (2) Área de hueso trabecular (BV, mm²): área total de trabéculas dentro de la TV. (3) Perímetro de hueso trabecular (BS, mm): longitud del perímetro total de las trabéculas. (4) Volumen de hueso trabecular (BV/TV, %): BV / TV x 100. (5) Número de hueso trabecular (TBN, n°/mm): 1,199 / 2 x BS / TV. (6) Espesor de hueso trabecular (TBT, μ m): (2000 / 1,199) x (BV / BS). (7) Separación de hueso trabecular (TBS, μ m): (2000 x 1,199) x (TV-BV).

ES 2 303 341 T3

II) Mediciones y cálculos relacionados con la resorción ósea

(1) Número de osteoclastos (OCN, n°): número total de osteoclastos dentro del área de metafisis total. (2) perímetro de osteoclastos (OCP, mm): longitud de perímetro trabecular cubierta por osteoclastos. (3) Número de osteoclastos/mm (OCN/mm, n°/mm): OCN / BS . (4) Perímetro de osteoclastos en porcentaje (% de OCP, %): $OCP / BS \times 100$.

III) Mediciones y cálculos relacionados con la formación y recambio óseos

(1) Perímetro marcado con calceína única (SLS, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con un marcador de calceína. (2) Perímetro marcado con calceína doble (DLS, mm): longitud total de perímetro trabecular marcado con dos marcadores de calceína. (3) Anchura entre marcadores (ILW, μm): distancia promedio entre dos marcadores de calceína. (4) Perímetro de mineralización en porcentaje (PMS, %): $(SLS / 2 + DLS) / BS \times 100$. (5) Tasa de aposición mineral (MAR, $\mu m/día$): $ILW /$ intervalo entre marcadores. (6) Tasa de formación ósea / ref. de superficie. (BFR/BS, $\mu m^2/d/\mu m$): $(SLS / 2 + DLS) \times MAR / BS$. (7) Tasa de recambio óseo (BTR, %/y): $(SLS / 2 + DLS) \times MAR / BV \times 100$.

Histomorfometría del hueso cortical

Se usa un sistema de histomorfometría Bioquant OS/2 (R&M biometrics, Inc., Nashville, TN) para las mediciones histomorfométricas estáticas y dinámicas del hueso cortical de la diáfisis tibial. Se miden el área tisular total, el área de la cavidad de la médula, el perímetro perióístico, el perímetro endocortical, el perímetro marcado de manera única, el perímetro marcado de manera doble y la anchura entre marcadores las superficies tanto perióstica como endocortical, y se calculan el área de hueso cortical (área tisular total - área de la cavidad de la médula), el área de hueso cortical en porcentaje (área cortical/área tisular total x 100), el área de la médula en porcentaje (área de la cavidad de la médula/área tisular total x 100), perímetro marcado perióístico y endocortical en porcentaje [(perímetro marcado de manera única/2+perímetro marcado de manera doble) / perímetro total x 100], la tasa de aposición mineral (anchura entre marcadores/intervalos) y la tasa de formación ósea [tasa de aposición mineral x [perímetro marcado de manera única/2+perímetro marcado de manera doble) / perímetro total].

Estadística

Puede calcularse la estadística usando los paquetes StatView 4,0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA). Se usan la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) seguido por PLSD de Fisher para comparar las diferencias entre grupos.

Determinación del aumento de AMPc en líneas de células 293-S que sobreexpresan de manera estable los receptores EP₂ y EP₄ humanos recombinantes

Se generan ADNc que representan los marcos de lectura abiertos completos de los receptores EP₂ y EP₄ humanos mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa usando cebadores de oligonucleótidos basados en secuencias publicadas (1,2) y ARN de células de riñón humanas primarias (EP₂) o células de pulmón humanas primarias (EP₄) como moldes. Se clonan ADNc en el sitio de clonación múltiple de pcDNA3 (Invitrogen) y se usan para transfectar células de riñón embrionarias humanas 293-S mediante coprecipitación con fosfato de calcio. Se expanden colonias resistentes a G418 y se someten a prueba para determinar su unión a [3-H]PGE2 específica. Se caracterizan adicionalmente los transfectantes que demuestran altos niveles de unión a [3-H]PGE2 específica mediante análisis de Scatchard para determinar la B_{max} y K_d para PGE2. Las líneas seleccionadas para la selección de compuestos tienen aproximadamente 338.400 receptores por célula y una K_d = 12 nM para PGE2 (EP₂), y aproximadamente 256.400 receptores por célula y una K_d = 2,9 nM para PGE2 (EP₄). La expresión constitutiva de ambos receptores en células 293-S es despreciable. Las células se mantienen en RPMI complementado con suero bovino fetal (10% final) y G418 (700 $\mu g/ml$ final).

Se determinan las respuestas a AMPc en las líneas 293-S/EP₂ y 293-S/EP₄ separando las células de los frascos de cultivo en 1 ml de PBS deficiente en Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ mediante golpeo vigoroso, añadiendo RPMI libre de suero hasta una concentración final de 1×10^6 células/ml y añadiendo 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) hasta una concentración final de 1 mM. Se toma inmediatamente una alícuota de mililitro de la suspensión celular en tubos de microcentrífuga con tapón de rosca de 2 ml y se incuban durante 10 minutos, sin tapar, a 37°C, CO₂ al 5%, humedad relativa del 95%. Entonces se añade el compuesto que va a someterse a prueba a las células a diluciones de 1:100 de manera que las concentraciones de DMSO o etanol finales son del 1%. Inmediatamente tras añadir el compuesto, se tapan los tubos, se mezclan invirtiéndolos dos veces y se incuban a 37°C durante 12 minutos. Entonces se lisan las muestras mediante incubación a 100°C durante 10 minutos y se enfrían inmediatamente en hielo durante 5 minutos. Se sedimentan los desechos celulares mediante centrifugación a 1000 X g durante 5 minutos, y se transfieren los lisados clarificados a tubos nuevos. Se determinan las concentraciones de AMPc usando un kit de radioinmunoensayo de AMPc disponible comercialmente (NEK-033, NEN/ DuPont) tras diluir los lisados clarificados 1:10 en tampón de ensayo RIA de AMPc. Normalmente, se tratan las células con 6-8 concentraciones del compuesto que va a someterse a prueba en incrementos de 1 log. Se realizan los cálculos de la CE50 en una calculadora portátil 32SII de Hewlett Packard usando análisis de regresión lineal sobre la parte lineal de la curvas de respuesta a la dosis.

Bibliografía

1. **Regan, J.W. Bailey, T.J. Pepperl, D.J. Pierce, K.L. Bogardus, A.M. Donello, J.E. Fairbairn, C.E. Kedzie, K.M. Woodward, D.F. y Gilo, D.W.** 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype. *Mol. Pharmacology* 46: 213-220.

2. **Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K., y Adam, M.** 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype. *J. Biol. Chem* Vol 269, 16: 11873-11877.

10 *Ensayo para determinar la unión a receptores de prostaglandina E2*

Preparación de las membranas: Todas las operaciones se realizan a 4°C. Se recogen células transfectadas que expresan receptores de prostaglandina E2 tipo 1 (EP₁), tipo 2 (EP₂), tipo 3 (EP₃) o tipo 4 (EP₄) y se suspenden hasta 2 millones de células por ml en tampón A [Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, péptido Pefabloc 1 mM, (Sigma, St. Louis, MO), péptido fosforamidon 10 µM, (Sigma, St. Louis, MO), péptido pepstatina A 1 µM, (Sigma, St. Louis, MO), péptido Elastatinal 10 µM, (Sigma, St. Louis, MO), péptido antipaina 100 µM, (Sigma, St. Louis, MO)]. Éstas se lisan mediante sonicación con un sonicador Branson (modelo nº 250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) en 2 ráfagas de quince segundos. Se eliminan los desechos y células no lisadas mediante centrifugación a 100 x g durante 10 min. Entonces se recogen las membranas mediante centrifugación a 45.000 x g durante 30 minutos. Se resuspenden las membranas sedimentadas hasta 3-10 mg de proteína por ml, determinándose la concentración de proteína según el procedimiento de Bradford [Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248 (1976)]. Entonces se almacenan las membranas resuspendidas congeladas a -80°C hasta su uso.

Ensayo de unión: Se descongelan membranas preparadas tal como anteriormente y se diluyen hasta 1 mg de proteína por ml en tampón A. Se combina un volumen de preparación de membrana con 0,05 volúmenes de compuesto de prueba o tampón y un volumen de 3H-prostaglandina E2 3 nM (nº TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) en tampón A. Se incuba la mezcla (volumen total de 205 µl) durante 1 hora a 25°C. Entonces se recuperan las membranas mediante filtración a través de filtros de fibra de vidrio de tipo GF/C (nº 1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) usando un colector Tomtec (modelo Mach II/96, Tomtec, Orange, CT). Las membranas con 3H-prostaglandina E2 unida quedan atrapadas en el filtro, el tampón y la 3H-prostaglandina E2 no unida pasan a través del filtro hasta el residuo. Entonces se lava cada muestra 3 veces con 3 ml de [Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM]. Entonces se secan los filtros mediante calentamiento en un horno microondas. Para determinar la cantidad de 3H-prostaglandina unida a las membranas, se colocan los filtros secados en bolsas de plástico con fluido de centelleo y se cuentan en un lector LKB 1205 Betaplate (Wallac, Gaithersburg, MD). Se determinan las CI50 a partir de la concentración de compuesto de prueba requerida para desplazar el 50% de la 3H-prostaglandina E2 unida de manera específica.

Consolidación de fracturas

40 *Ensayo para determinar los efectos sobre la consolidación de fracturas tras la administración sistémica*

Técnica de fracturas: Se anestesian ratas Sprage-Dawley de 3 meses de edad con ketamina. Se realiza una incisión de 1 cm en orientación anteromedial de la parte proximal de la tibia o del fémur derechos. A continuación se describe la técnica quirúrgica de la tibia. La incisión se lleva hasta el hueso, y se perfora un orificio de 1 mm a 4 mm proximal con respecto a la orientación distal de la tuberosidad tibial a 2 mm medial con respecto a la protuberancia anterior. Se realiza un enclavijamiento intramedular con un tubo de acero inoxidable de 0,8 mm (carga máxima de 36,3 N, rigidez máxima de 61,8 N/mm, sometido a prueba en las mismas condiciones que los huesos). No se realiza escariado del canal medular. Se produce una fractura cerrada normalizada 2 mm por encima de la unión tibiofibular mediante flexión en tres puntos usando pinzas ajustables especialmente diseñados con mordazas romas. Para minimizar el daño al tejido blando, se tiene cuidado de no desplazar la fractura. Se cierra la piel con suturas de nylon de monofilamento. Se realiza la operación en condiciones estériles. Se toman radiografías de todas las fracturas inmediatamente tras el enclavijamiento, y se excluyen los animales con fracturas fuera del área de diáfisis especificada o con clavos desplazados. Se dividen aleatoriamente los animales restantes en los siguientes grupos con 10-12 animales por cada subgrupo para someter a prueba la consolidación de las fracturas. El primer grupo recibe una sonda nasogástrica diaria de vehículo (agua:etanol al 100% = 95:5) a 1 ml/rata, mientras que los otros reciben una sonda nasogástrica diariamente desde 0,01 mg/kg/día hasta 100 mg/kg/día del compuesto que va a someterse a prueba (1 ml/rata) durante 10, 20, 40 y 80 días.

A los 10, 20, 40 y 80 días, se anestesian 10-12 ratas de cada grupo con ketamina y se les realiza la autopsia mediante exsanguinación. Se extirpan ambos huesos tibiofibulares mediante disección y se despojan de todos los tejidos blandos. Se almacenan huesos de 5-6 ratas por cada grupo en etanol al 70% para el análisis histológico, y se almacenan huesos de otras 5-6 ratas por cada grupo en una disolución de Ringer tamponada (+4°C, pH 7,4) para las radiografías y pruebas biomecánicas que se realicen.

65 *Análisis histológico:* Los procedimientos para el análisis histológico de hueso fracturado se han publicado previamente por Mosekilde y Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14: 19-27, 1993). En resumen, se sierra el lado de la fractura 8 mm a cada lado de la línea de fractura, se embebe sin descalcificar en metacrilato de metilo y se cortan secciones frontales en un micrótopo Polycut de Reichert-Jung (8 µm de espesor). Se usan secciones medias frontales sometidas a tinción tricrómica de Masson (incluyendo tanto la

tibia como la fíbula) para la visualización de la respuesta celular y tisular a la consolidación de la fractura con y sin tratamiento. Se usan secciones teñidas con rojo sirio para demostrar las características de la estructura callosa y para diferenciar entre el hueso fibroso y el hueso laminar en el sitio de la fractura. Se realizan las siguientes mediciones: (1) hueco de la fractura (medido como la distancia más corta entre los extremos de hueso cortical en la fractura), (2) longitud del callo y diámetro del callo, (3) área de volumen óseo total del callo, (4) tejido óseo por área tisular dentro del área del callo, (5) tejido fibroso en el callo, (6) área de cartílago en el callo.

Análisis biomecánico: Los procedimientos para el análisis biomecánico se han publicado previamente por Bak y Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif Tissue Int 45: 292-297, 1989). En resumen, se toman radiografías de todas las fracturas antes de la prueba biomecánica. Se analizan las propiedades mecánicas de las fracturas que consolidan mediante un procedimiento de flexión en tres o cuatro puntos destructivo. Se determinan la carga máxima, rigidez, energía a carga máxima, desviación a carga máxima y tensión máxima.

Ensayo para determinar los efectos sobre la consolidación de fracturas tras la administración local

Técnica de fractura: se usan en el estudios perros beagle machos o hembras de aproximadamente 2 años de edad. Se producen fracturas radiales transversales mediante carga lenta continua en flexión en tres puntos tal como se describe por Lenehan *et al.* (Lenehan, T. M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. J Orthop Res 3: 499-507; 1985). Se empuja el alambre a través del sitio de fractura para garantizar la ruptura anatómica completa del hueso. Después de eso, se logra la administración local de agonistas de EP₂ al sitio de fractura mediante la liberación lenta del compuesto administrado mediante inyección del compuesto en un gel o matriz, gránulos de liberación lenta o minibombas Alzet durante 10, 15 ó 20 semanas.

Análisis histológico: Los procedimientos para el análisis histológico de hueso fracturado se han publicado previamente por Peter *et al.* (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of Alendronate on Fracture Healing and Bone Remodeling in Dogs. J. Orthop. Res. 14: 74-70, 1996) y Mosekilde y Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. Bone, 14: 19-27, 1993). En resumen, se sierra el lado de la fractura 3 cm a cada lado de la línea de fractura, se embebe sin descalcificar en metacrilato de metilo y se cortan secciones frontales en un micrótopo Polycut de Reichert-Jung (8 µm de espesor). Se usan secciones medias frontales sometidas a tinción tricrómica de Masson (incluyendo tanto la tibia como la fíbula) para la visualización de la respuesta celular y tisular a la consolidación de la fractura con y sin tratamiento. Se usan secciones teñidas con rojo sirio para demostrar las características de la estructura callosa y para diferenciar entre el hueso fibroso y el hueso laminar en el sitio de la fractura. Se realizan las siguientes mediciones: (1) hueco de la fractura (medido como la distancia más corta entre los extremos de hueso cortical en la fractura), (2) longitud del callo y diámetro del callo, (3) área de volumen óseo total del callo, (4) tejido óseo por área tisular dentro del área del callo, (5) tejido fibroso en el callo, (6) área de cartílago en el callo.

Análisis biomecánico: Los procedimientos para el análisis biomecánico se han publicado previamente por Bak y Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. Calcif Tissue Int 45: 292-297, 1989) y Peter *et al.* (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of Alendronate on Fracture Healing and Bone Remodeling in Dogs. J. Orthop. Res. 14: 74-70, 1996). En resumen, se toman radiografías de todas las fracturas antes de la prueba biomecánica. Se analizan las propiedades mecánicas de las fracturas que consolidan mediante un procedimiento de flexión en tres o cuatro puntos destructivo. Se determinan la carga máxima, rigidez, energía a carga máxima, desviación a carga máxima y tensión máxima.

Ejemplo 1

Agonistas de EP₂

Según los protocolos anteriores, se sometieron a prueba los siguientes compuestos para determinar su unión selectiva con receptores de prostaglandina E (EP) (véase el protocolo anterior). Además, también se sometieron a prueba estos compuestos para determinar su capacidad para estimular la producción de AMP cíclico (véase el protocolo anterior) y para estimular la formación ósea *in vivo* (véase el protocolo anterior).

I. Ácido (3-[(4-butil-bencil)-metansulfonil-amino]-metil)-fenil)-acético.

II. Ácido 7-[(4-(1-hidroxi-hexil)-bencil)-metansulfonil-amino]-heptanoico.

III. Ácido 7-[(4-hidroxi-nonil)-metansulfonil-amino]-heptanoico.

IV. Ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metansulfonil-amino]-heptanoico.

V. Ácido 7-[(4-butil-bencil)-metansulfonil-amino]-heptanoico.

VI. Ácido 7-[[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metansulfonil-amino]-heptanoico.

ES 2 303 341 T3

VII. Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metansulfonil-amino}-propil)-tiofen-2-carboxílico.

VIII. Ácido [3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metansulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético.

IX. N-[2-(3,5-Dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metansulfonamida.

Los compuestos enumerados anteriormente tenían una selectividad de más de 5 veces para el subtipo de receptor EP₂ en comparación con los subtipos de receptor EP₁, EP₃ o EP₄. Los compuestos enumerados anteriormente también aumentaron la producción de AMP cíclico y aumentaron significativamente la formación ósea y la densidad mineral ósea *in vivo* en los modelos animales anteriores de osteoporosis.

La administración de los compuestos de esta invención puede ser mediante cualquier procedimiento que administra un compuesto de esta invención de manera sistémica y/o local (por ejemplo, en el sitio de la fractura ósea, osteotomía o cirugía ortopédica). Estos procedimientos incluyen vías orales, parenterales, vías intraduodenales, etc. Generalmente, los compuestos de esta invención se administran por vía oral, pero puede utilizarse la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea o intramedular o en los sitios de la fractura ósea), por ejemplo, cuando la administración oral es inapropiada para el objetivo inmediato o cuando el paciente no puede ingerir el fármaco.

Los compuestos se usan para el tratamiento y estimulación de la consolidación de fracturas óseas y osteotomías mediante la aplicación local (por ejemplo, en los sitios de fracturas óseas de osteotomías) de los compuestos de esta invención o composiciones de los mismos. Los compuestos de esta invención se aplican en los sitios de las fracturas óseas u osteotomías, por ejemplo, mediante inyección del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente aceitoso tal como aceite de maní) en la placa de crecimiento del cartílago o bien, en casos de cirugía abierta, mediante aplicación local a la misma de tales compuestos en un disolvente adecuado tal como cera ósea, polvo óseo desmineralizado, cementos óseos poliméricos, sellantes óseos, etc. Como alternativa, puede lograrse la aplicación local aplicando una disolución o dispersión del compuesto en un vehículo adecuado sobre la superficie de, o incorporándolo en, implantes sólidos o semisólidos usados convencionalmente en la cirugía ortopédica, tal como malla Dacron, gel-espuma y hueso de Kiel, o prótesis.

Pueden administrarse conjuntamente dos compuestos diferentes de esta invención simultánea o secuencialmente en cualquier orden, o puede administrarse una única composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de fórmula I tal como se describió anteriormente y un segundo compuesto tal como se describió anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En cualquier caso, la cantidad y momento de un compuesto administrado dependerá, por supuesto, del sujeto al que está tratándose, de la gravedad de la dolencia, de la forma de administración y del criterio del médico encargado. Por tanto, debido a la variabilidad entre pacientes, las dosificaciones facilitadas a continuación son una directriz y el médico puede ajustar las dosis del fármaco para lograr el tratamiento (por ejemplo, aumento de la masa ósea o prevención de pérdida de masa ósea) que el médico considere apropiado para el paciente. Al considerar el grado de tratamiento deseado, el médico debe equilibrar una variedad de factores tales como el nivel de partida de la masa ósea, edad del paciente, presencia de enfermedad preexistente, así como presencia de otras enfermedades (por ejemplo, cardiovascular).

En general, se usa una cantidad de un compuesto de esta invención que es suficiente para aumentar la masa ósea hasta un nivel que está por encima del umbral de fractura ósea (tal como se detalla en el estudio de la Organización Mundial de la Salud citado previamente en el presente documento).

En general, una dosificación eficaz para los agentes selectivos para EP₂ descritos anteriormente está en el intervalo de 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 mg/kg/día a 50 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención se administran generalmente en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de la invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por tanto, los compuestos de esta invención pueden administrarse individualmente o juntos en cualquier forma de dosificación oral, parenteral, rectal o transdérmica convencional.

Para la administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de disoluciones, suspensiones, comprimidos, pastillas, cápsulas, polvos y similares. Se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio junto con diversos disgregantes tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes de unión tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato de sodio y talco son a menudo muy útiles para fines de preparación de comprimidos. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras; los materiales preferidos con respecto a esto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para su administración oral, los compuestos de esta invención pueden combinarse con diversos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

ES 2 303 341 T3

Para fines de administración parenteral, pueden emplearse disoluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como disoluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Tales disoluciones acuosas pueden estar tamponadas de manera adecuada, si es necesario, y el diluyente líquido se vuelve en primer lugar isotónico con solución salina o glucosa suficiente. Estas disoluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Con respecto a esto, los medios acuosos estériles empleados pueden obtenerse todos fácilmente mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

Para fines de administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan disoluciones estériles diluidas, acuosas o parcialmente acuosas (habitualmente en una concentración de aproximadamente el 0,1% al 5%), similares por lo demás a las disoluciones parenterales anteriores.

Se conocen procedimientos de preparación de diversas composiciones farmacéutica con una cierta cantidad de principio activo, o resultarán evidentes a la luz de esta descripción, para los expertos en la técnica. Para ejemplos de procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener un 0,1%-95% del/de los compuesto(s) de esta invención, preferiblemente un 1%-70%. En cualquier caso, la composición o formulación que va a administrarse contendrá una cantidad de un/unos compuesto(s) según la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad/afección del sujeto al que está tratándose, por ejemplo, un trastorno óseo.

Los compuestos de esta invención, solos o bien en combinación entre sí o con otros compuestos, se administrarán generalmente en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulación son sólo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

En las formulaciones que siguen, "principio activo" significa un compuesto de esta invención.

Formulación 1

Cápsulas de gelatina

Se preparan cápsulas de gelatina duras usando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	0,25-100
Almidón, NF	0-650
Polvo fluido de almidón	0-50
Fluido de silicona 350 centistokes	0-15

Se prepara una formulación de comprimido usando los ingredientes a continuación:

Formulación 2

Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	0,25-100
Celulosa microcristalina	200-650
Dióxido de silicio, pirogénico	10-650
Ácido esteárico	5-15

Los componentes se combinan y comprimen para formar comprimidos.

ES 2 303 341 T3

Como alternativa, se componen comprimidos que contienen cada uno 0,25-100 mg de principios activos tal como sigue:

Formulación 3

5

Comprimidos

10	Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
	Principio activo	0,25-100
15	Almidón	45
	Celulosa, microcristalina	35
20	Polivinilpirrolidona (como una disolución al 10% en agua)	4
	Carboximetilcelulosa sódica	4,5
	Estearato de magnesio	0,5
25	Talco	1

30 Se hacen pasar los principios activos, almidón y celulosa a través de un tamiz U.S. de malla nº 45 y se mezclan minuciosamente. Se mezcla la disolución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes que luego se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 14. Se secan los gránulos así producidos a 50°-60°C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de malla nº 18. Entonces se añaden a los gránulos el carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio y talco que se han hecho pasar previamente a través de un tamiz U.S. de malla nº 60, que tras el mezclado, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos.

35

Se preparan suspensiones que contienen cada una 0,25-100 mg de principio activo por dosis de 5 ml tal como sigue:

40 Formulación 4

Suspensiones

45	Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
	Principio activo	0,25-100 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	50 mg
50	Jarabe	1,25 mg
	Disolución de ácido benzoico	0,10 ml
	Aroma	cuanto se quiera
55	Color	cuanto se quiera
	Agua purificada hasta	5 ml

60

Se hace pasar el principio activo a través de un tamiz U.S. de malla nº 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y el jarabe para formar una pasta lisa. Se diluyen la disolución de ácido benzoico, aroma y color y con algo de agua y se añaden, con agitación. Entonces se añade agua suficiente para producir el volumen requerido. Se prepara una disolución de aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

65

ES 2 303 341 T3

Formulación 5

Aerosol

5

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Principio activo	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (clorodifluorometano)	70,00

10

15

Se mezcla el principio activo con etanol y se añade la mezcla a una parte del propulsor 22, se enfría hasta 30°C y se transfiere a un dispositivo de llenado. Entonces se alimenta la cantidad requerida a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el propulsor restante. Entonces se ajustan unidades de válvula al recipiente.

Se preparan supositorios tal como sigue:

20

Formulación 6

Supositorios

25

Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
Principio activo	250
Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000

30

35

Se hace pasar el principio activo a través de un tamiz U.S. de malla n° 60 y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados fundidos previamente usando el mínimo calor necesario. Entonces se vierte la mezcla en un molde de supositorio de capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

Se prepara una formulación intravenosa tal como sigue:

40

Formulación 7

Disolución intravenosa

45

Ingrediente	Cantidad
Principio activo	20 mg
Solución salina isotónica	1.000 ml

50

55

Se administra la disolución de los ingredientes anteriores por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

El principio activo anterior también puede ser una combinación de agentes.

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un agonista del subtipo de receptor EP₂ selectivo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que comprende osteoporosis, osteotomía, pérdida de la masa ósea juvenil idiopática, pérdida de la masa ósea asociada con periodontitis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina, osteoporosis inducida por agentes inmunosupresores, pérdida de masa ósea alveolar, desviación de columna, pérdida de altura y fractura de hueso en un mamífero.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que comprende osteoporosis, osteotomía, pérdida de la masa ósea juvenil idiopática y pérdida de la masa ósea asociada con periodontitis.
3. Uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el mamífero es un ser humano.
- 15 4. Uso según la reivindicación 3, en el que el ser humano es un hombre o una mujer postmenopáusica de más de 60 años de edad.
- 20 5. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 10 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que el agonista de EP₂ es selectivo en al menos 100 veces para el subtipo de receptor EP₂ con respecto a los subtipos de receptor EP₁, EP₃ y EP₄.
- 25 7. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que se administran de 0,001 mg/kg/día a 100 mg/kg/día del agonista de EP₂ selectivo.
8. Uso según la reivindicación 7, en el que se administran de 0,01 mg/kg/día a 50 mg/kg/día del agonista de EP₂.
- 30 9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agonista de EP₂ es
- ácido (3-((4-butil-bencil)-metansulfonil-amino)-metil)-fenil)-acético;
- ácido 7-([4-(1-hidroxi-hexil)-bencil]-metansulfonil-amino)-heptanoico;
- 35 ácido 7-([4-hidroxi-nonil)-metansulfonil-amino]-heptanoico;
- ácido 7-([2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metansulfonil-amino]-heptanoico;
- ácido 7-([4-butil-bencil)-metansulfonil-amino]-heptanoico;
- 40 ácido 7-([2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metansulfonil-amino)-heptanoico;
- ácido 5-(3-([3-(3-cloro-fenil)-propil]-metansulfonil-amino)-propil)-tiofen-2-carboxílico;
- 45 ácido trans-[3-([3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metansulfonil-amino)-metil)-fenil]-acético; o
- N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-1H-tetrazol-5-il]-hexil]metansulfonamida.
10. El uso según la reivindicación 1, para el tratamiento de osteoporosis secundaria.
- 50 11. El uso según la reivindicación 10, para el tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina u osteoporosis inducida por agentes inmunosupresores.
- 55 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho uso es para el tratamiento de una fractura de hueso en un mamífero.
13. Uso según la reivindicación 12, en el que el agonista de EP₂ selectivo se aplica localmente al sitio de fractura de hueso.
- 60 14. Uso según las reivindicaciones 12 ó 13, en el que se administran aproximadamente de 0,01 mg/kg/día a 10 mg/kg/día del agonista de EP₂.
- 65 15. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho uso es para potenciar la consolidación ósea tras una reconstrucción facial, reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular, potenciar la extensión de huesos largos, potenciar la tasa de consolidación de un injerto óseo, potenciar el crecimiento hacia el interior de la prótesis o inducir sinostosis vertebral en un mamífero.